بخش چهارم

ویروس‌شناسی

فصل

۲۹ خصوصیات کلی ویروس‌ها

ویروس‌ها، کوچک‌ترین عوامل عفونی با قطر ۲۰ تا ۳۰۰ نانومتر می‌باشند و حاوی یک نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) در ژنوم خود هستند. یک پوشش پروتئینی اسید نوکلئیک ویروس را در بر گرفته و غشای لیپیدی نیز ممکن است آن را احاطه نماید. واحد کامل عفونی ویریون (Virion) نام دارد. ویروس‌ها در سطح ژنتیکی انگل‌هایی هستند که در محیط خارج سلولی، غیرفعال بوده و فقط در سلول‌های زنده قادر به تکثیر می‌باشند. اسید نوکلئیک ویروس، اطلاعات ضروری برای سنتز ماکرومولکول‌ها را جهت تولید ویروس‌های نسل بعد در سلول میزبان دارد. تعداد زیادی از کپی‌های اسیدهای نوکلئیک و پوشش پروتئینی ویروس طی تکثیر ساخته می‌شوند. پروتئین‌های پوشش با همدیگر تجمع و کپسید را تشکیل می‌دهند. کپسید اسید نوکلئیک را احاطه کرده و از عوامل محیطی خارج سلولی محافظت و اتصال و نفوذ ویروس را به سلول‌های حساس جدید تسهیل می‌کند. عفونت ویروسی ممکن است بدون هیچگونه اثر بوده یا اثر محدودی روی سلول میزبان داشته باشد و یا ممکن است به سلول میزبان آسیب رسانده یا موجب مرگ آن شود.

ویروس‌ها تنوع زیادی داشته و از نظر ساختمان، تشکیلات ژنوم، بیان ژنوم، روش‌های تکثیر و انتقال نیز تفاوت زیادی با هم دارند. یک ویروس ممکن است میزبان‌های خیلی زیاد یا خیلی محدود داشته باشد. ویروس‌های قادر به آلوده کردن ارگانیسم‌های تک‌سلولی مانند مایکوپلاسما، باکتری‌ها، جلبک‌ها و حتی گیاهان و جانوران عالی نیز شناسایی شده‌اند. تأثیر عفونت‌های ویروسی بر میزبان در فصل ۳۰ توضیح داده شده است.

در خصوص ارتباط ویروس – میزبان از مطالعات انجام شده بر روی باکتریوفاژها (ویروس‌هایی که به باکتری‌ها حمله می‌کنند) اطلاعات زیادی به دست آمده است. این موضوع در فصل ۷ شرح داده شده است. خصوصیات هر یک از ویروس‌ها در بخش‌های ۳۱ و ۴۴ بحث شده است.

اصطلاحات و تعاریف در ویروس‌شناسی

دیاگرام‌های شماتیکی از ویروس‌هایی با تقارن بیست‌وجهی و مارپیچی در شکل ۱–۲۹ نشان داده شده است. ترکیبات سازنده ویروسی در زیر توصیف شده‌اند.

کپسید (Capsid): پوشش پروتئینی که اسید نوکلئیک ژنوم را دربر می‌گیرد.

کپسومرها: واحدهای مورفولوژیکی مشاهده شده توسط میکروسکوپ الکترونی در سطح ذرات بیست وجهی می‌باشند. کپسومرها شامل مجموعه‌ای از پلی‌پتیدها هستند، اما واحدهای مورفولوژیک الزاماً از نظر شیمیایی معادل واحدهای ساختاری تعریف شده نیستند.

ویروس ناقص (Defective virus): یک ذرهٔ ویروسی که از نظر عملکردی در بعضی از جنبه‌های تکثیر نقص دارد.

پوشش (Envelope): غشاء لیپیدی که برخی از ذرات ویروسی را احاطه می‌کند. در طی کامل‌شدن ویروس بر اثر جوانه‌زدن از غشاء سلول میزبان این پوشش حاصل می‌شود (مراجعه به شکل ۳-۲۹). گلیکوپروتئین‌هایی که توسط ویروس کد می‌شوند در سطح پوشش قرار می‌گیرند. این برجستگی‌ها را **پپلومرها (Peplomer)** می‌نامند.

نوکلئوکپسید (Nucleocapsid): مجموعه پروتئین – اسید نوکلئیک که مؤید ساختار بسته‌بندی شدهٔ ژنوم ویروس است. این اصطلاح معمولاً در مواردی به کار می‌رود که نوکلئوکپسید، زیرساختاری از ذرات ویروسی پیچیده‌تر باشد.

واحدهای ساختمانی (Structural units): اجزای ساختمانی که در پوشش پروتئینی coat قرار دارند. آنها معمولاً شامل مجموعه‌ای از بیش از یک زیرواحد پروتئینی غیریکسان می‌باشند. واحدهای ساختمانی را اغلب، **پروتومر (Ptoromer)** می‌نامند.

زیرواحد (Subunit): به یک زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی تاخورده ویروس یک زیرواحد می‌گویند.

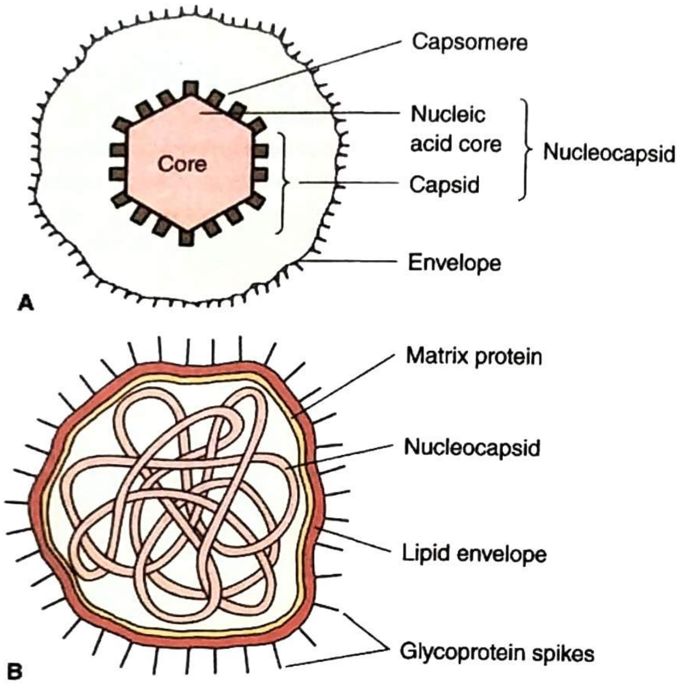
ویریون (Virion): ذره کامل ویروسی را گویند. در بعضی موارد مانند پاپیلوما ویروس‌ها و پیکورناویروس‌ها، به نوکلئوکپسید ویریون می‌گویند. در ویریون‌های پیچیده‌تر مانند هرپس ویروس‌ها و ارتومیکسوویروس‌ها، به نوکلئوکپسید و پوشش اطراف آن ویریون گفته می‌شود. این ساختار (ویریون)، انتقال اسید نوکلئیک از سلولی به سلول را بر عهده دارد.

منشأ تکاملی ویروس‌ها

هنوز منشأ تکاملی ویروس‌ها شناسایی نشده است. بین ویروس‌های دارای DNA، ویروس‌های حاوی RNA و ویروس‌هایی که هم DNA و هم RNA را به عنوان ماده ژنتیکی در طی مراحل مختلف حیات‌شان استفاده می‌کنند، اختلافات زیادی وجود دارد. ویروس‌های مختلف، احتمالاً منشأ تکاملی متفاوتی دارند. در مورد منشأ ویروس‌ها دو فرضیه وجود دارد که عبارتند از:

۱. ویروس‌ها ممکن است از اجزای DNA یا RNA یا هر دو نوع اسید نوکلئیک سلول‌های میزبان که توانایی تکثیر خودکار پیدا نموده و به طور مستقل تکامل یافته‌اند، حاصل شده باشند. آنها شبیه ژن‌هایی هستند که توانایی زندگی و عملکرد مستقل از سلول را کسب کرده‌اند. بعضی از ژن‌های ویروسی با بخش‌هایی از ژن‌های سلولی کدکنندهٔ دومن‌های عملکردی پروتئین شباهت دارند. شاید تکامل بعضی از ویروس‌ها به این صورت رخ داده باشد.

۲. ویروس‌ها ممکن است اشکال تحلیل یافته‌ای از انگل‌های درون سلولی باشند. شواهدی مبنی بر ایجاد ویروس‌ها از باکتری‌ها وجود ندارد، اگرچه ارگانیسم‌های درون سلولی اجباری نظیر کلامیدیا و ریکتزیا ممکن است از باکتری‌ها بوجود آمده باشند. با وجود این پاکس‌ویروس‌ها بزرگ و پیچیده بوده و ممکن است در اثر تکامل بعضی از اجداد سلولی به وجود آمده باشند.



شکل ۱-۲۹. طرح شماتیکی از اجزای تشکیل دهنده ویروس کامل (ویریون). **A.** ویروس حاول پوشش با تقارن بیست وجهی. تمامی ویروس‌های دارای تقارن بیست وجهی دارای پوشش نمی‌باشند. **B.** ویروس با تقارن مارپیچی

طبقه‌بندی ویروس‌ها

اساس طبقه‌بندی

اساس طبقه‌بندی ویروس‌ها را ویژگیهای زیر تشکیل می‌دهند. میزان اطلاعات موجود برای تمام ویروس‌ها یکسان نیست. امروزه، توالی‌یابی ژنوم غالباً در خط اول تشخیص ویروس بکار

گرفته می‌شود و انجام مقایسهٔ [این ترادف‌ها] با بانک اطلاعاتی، یافته‌های دقیقی را برای طبقه‌بندی ویروس، پیشگویی ترکیب ساختاری پروتئین و ارتباط رده‌بندی آن با سایر ویروس‌ها فراهم می‌آورد.

۱. مورفولوژی ویریون شامل اندازه، شکل، نوع تقارن، داشتن یا نداشتن پپلومر و حضور و نبود غشاها.
۲. خصوصیات ژنوم ویروس شامل نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA)، اندازهٔ ژنوم، تعداد زنجیره (منفرد یا دورشته‌ای)، خطی یا حلقوی بودن، نوع زنجیره از نظر پلاریته (مثبت، منفی یا هر دو)، قطعات (تعداد، اندازه)، توالی نوکلئوتیدی، محتوای C+G، وجود اشکال اختصاصی (عناصر تکراری، ایزومریزاسیون، کلاهک انتهای ′5، پروتئین متصل‌شده به طور کووالانسی به انتهای ′5، زنجیرهٔ Poly A انتهای ′3).
۳. سازمان‌دهی و تکثیر ژنوم شامل توالی و ترتیب ژن، تعداد و موقعیت **قالب خواندن باز** (Open reading frame)، روش‌های تکثیر (الگوی نسخه‌برداری و ترجمه) و مکان‌های سلولی (تجمع پروتئین‌ها، اسمبلی ویریون، رهایی ویریون).
۴. ویژگیهای پروتئینی ویروس شامل تعداد، اندازه و عملکرد پروتئین‌های ساختمانی و غیرساختمانی ویروس، توالی اسیدهای آمینه، تغییرات (گلیکوزیله‌شدن، فسفوریله‌شدن، میریستیله‌شدن) و فعالیت‌های عملکردی خاص (ترانس‌کریپتاز، ترانس‌کریپتاز معکوس، نورآمینیداز، فعالیت‌های ادغام).
۵. خواص آنتی‌ژنی، به ویژه میانکنش با آنتی‌سرم‌های متنوع.
۶. خصوصیات فیزیکوشیمیایی ویریون، عبارتست از: وزن مولکولی، چگالی شناورسازی، پایداری pH، پایداری حرارتی، و حساسیت به عوامل فیزیکی و شیمیایی به ویژه مواد حلال و دترجنت‌ها.
۷. خواص بیولوژیکی عبارتست از: طیف میزبان طبیعی، روش انتقال، ارتباطات حامل، بیماریزایی، گرایش بافتی و پاتولوژی.

سیستم جهانی طبقه‌بندی ویروس‌ها

سیستمی طراحی شده است که در آن ویروس‌ها بر اساس مرفولوژی ویریون، ساختار ژنوم، و روش‌های تکثیر به دو گروه اصلی ـ که **خانواده**[۱] نامیده می‌شود ـ تفکیک شده‌اند. پسوند **ویریده** (Viridae) اسامی خانواده ویروس‌ها را نشان می‌دهد. جدول ۱-۲۹ الگوی عمومی مورد استفاده در طبقه‌بندی را نشان می‌دهد. شکل ۲-۲۹ طرحی از خانواده‌های ویروس‌های حیوانی را نشان می‌دهد.

براساس اختلافات بیولوژیک، ژنومیک، فیزیکوشیمیایی یا سرولوژیکی در هر خانواده، تقسیمات کوچکتری به نام **جنس**[۲] وجود دارد. معیارهای تعریف جنس در خانواده‌های مختلف، متفاوت است. معمولاً پسوند **Virus** را به جنس اضافه می‌کنند. یک طبقه‌بندی بزرگتر تحت نام **زیرخانواده**[۳] در چندین خانواده (هرپس ویریده، پارامیکسوویریده، پاروویریده، پاکس‌ویریده، رئوویریده، رتروویریده) تعریف شده است که ارتباطات پیچیده را بین ویروس‌های این خانواده نشان می‌دهد. خانواده‌های ویروسی که خصوصیات مشترکی دارند، در گروه بزرگتری به نام رده (order) قرار می‌گیرند. برای مثال رده مونونگاویرال‌ها (Mononegavirales) شامل خانواده‌های بورناویریده، فیلوویریده، پارامیکسوویریده و رابدوویریده می‌باشد. کمیتهٔ بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها تا سال ۲۰۱۷، بیش از ۴۴۰۰ ویروس جانوری و گیاهی را به ۱۲۲ خانواده و ۷۳۵ جنس دسته‌بندی نمود.

خصوصیات خانواده‌های مهم ویروس‌های حیوانی با اهمیت در بیماری‌های انسانی، در جدول ۱-۲۹ خلاصه شده است. این خانواده‌ها به طور خلاصه به ترتیب در جدول ۱-۲۹ نشان داده شده‌اند و توضیح کامل آن در بخش‌های بعدی بیان خواهد شد.

بررسی ویروس‌های دارای DNA

الف) پاروویروس‌ها (Paroviridae)

پاروویروس‌ها (در لاتین پاروس ـparvusـ به معنای کوچک است) ویروس‌هایی بسیار کوچک با قطر حدود ۲۶-۱۸ نانومتر می‌باشند. این ویروس‌ها تقارن مکعبی با ۳۲ کپسومر دارند اما فاقد پوشش می‌باشند. ژنوم آنها خطی بوده و زنجیر منفرد **DNA** به اندازه ۵kb دارند. ویروس فقط در سلول‌های در حال تقسیم فعال تکثیر می‌شود و در هسته سلول آلوده کپسید تجمع می‌یابد. پاروویروس انسانی B19 در سلول‌های رده اریتروئید که هنوز بالغ نشده‌اند، تکثیر می‌یابد و عامل بیماری کم‌خونی آپلاستیک، بیماری پنجم و مرگ جنین می‌باشد (به فصل ۳۱ مراجعه کنید).

1- Families 2- Genera
3- Subfamilies

جدول ۱-۲۹. خانواده ویروس‌های جانوری که شامل ویروس‌های دارای توانایی آلوده‌سازی انسان‌ها می‌باشند.

Nucleic Acid Core	Capsid Symmetry	Virion: Enveloped or Naked	Ether Sensitivity	Number of Capsomeres	Virus Particle Size (nm)[a]	Size of Nucleic Acid in Virion (kb/kbp)	Physical Type of Nucleic Acid[b]	Virus Family
DNA	Icosahedral	Naked	Resistant	32	18–26	5.6	ss	Parvoviridae
					30	2.0–3.9	ss circular	Anelloviridae
				72	45	5	ds circular	Polyomaviridae
				72	55	8	ds circular	Papillomaviridae
				252	70–90	26–45	ds	Adenoviridae
		Enveloped	Sensitive	180	40–48	3.2	ds circular[c]	Hepadnaviridae
				162	150–200	125–240	ds	Herpesviridae
	Complex	Complex coats	Resistant[d]		230 × 400	130–375	ds	Poxviridae
RNA	Icosahedral	Naked	Resistant	32	28–30	7.2–8.4	ss	Picornaviridae
					28–30	6.4–7.4	ss	Astroviridae
				32	27–40	7.4–8.3	ss	Caliciviridae
					27–34	7.2	ss	Hepeviridae
					35–40	4	ds segmented	Picobirnaviridae
					60–80	16–27	ds segmented	Reoviridae
		Enveloped	Sensitive	42	50–70	9.7–11.8	ss	Togaviridae
	Unknown or complex	Enveloped	Sensitive		40–60	9.5–12.5	ss segmented	Flaviviridae
					50–300	10–14		Arenaviridae
					120–160	27–32	ss	Coronaviridae
					80–110	7–11[e]	ss diploid	Retroviridae
	Helical	Enveloped	Sensitive		80–120	10–13.6	ss segmented	Orthomyxoviridae
					80–120	11–21	ss segmented	Bunyaviridae
					80–125	8.5–10.5	ss	Bornaviridae
					75 × 180	13–16	ss	Rhabdoviridae
					150–300	16–20	ss	Paramyxoviridae
					80 × 1000[f]	19.1	ss	Filoviridae

[a] Diameter, or diameter × length.

[b] ds, double stranded; ss, single stranded.

[c] The negative-sense strand has a constant length of 3.2 kb; the other varies in length, leaving a large single-stranded gap.

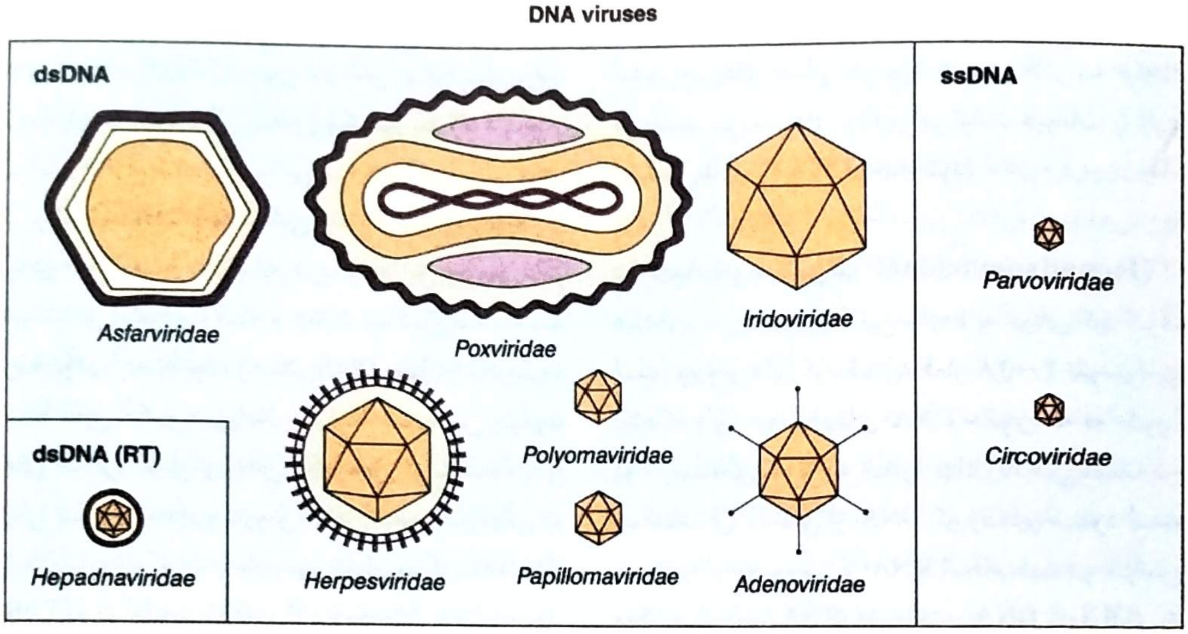
[d] The genus *Orthopoxvirus*, which includes the better-studied poxviruses (eg, vaccinia), is ether resistant; some of the poxviruses belonging to other genera are ether sensitive.

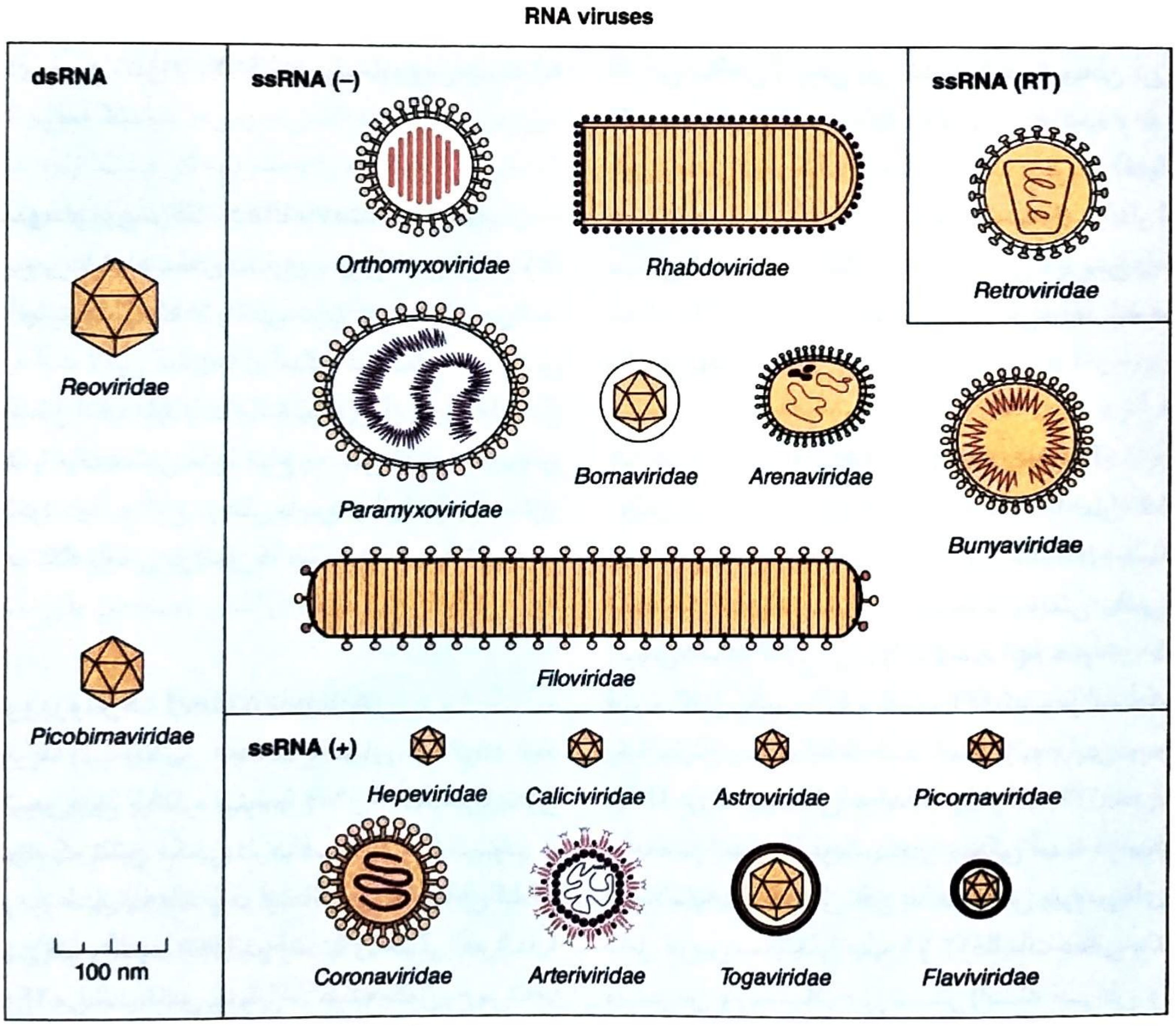
[e] Size of monomer.

[f] Filamentous forms vary greatly in length.

ب) آنلوویروس‌ها (Anelloviridae)

آنلوویروس‌ها (از نام لاتین anello به معنای حلقه گرفته شده است)، ویریون‌های کوچک (قطر ۳۰ نانومتر) و بیست وجهی هستند که بدون پوشش می‌باشند. ژنوم ویروسی آنها، DNA تک‌رشته‌ای حلقوی با طول ۴-۲ کیلوباز است و پولاریته منفی است. آنلوویروس‌ها شامل ویروس‌های تورکو تنو (torque teno viruses) هستند. آنلوویروس‌ها در جهان در میان جمعیت‌های انسانی پراکنده بوده و همچنین در بسیاری از گونه‌های حیوانی نیز یافت می‌گردند. تاکنون بیماری خاصی در ارتباط با آنها مورد شناسایی نبوده است.





شکل ۲-۲۹. شکل و ابعاد نسبی خانواده‌های ویروس‌های حیوانی‌ای که مهره‌داران را آلوده می‌کنند. در برخی از دیاگرام‌ها ساختارهای مشخص داخلی این ذرات ارائه شده است. تنها خانواده‌هایی که شامل پاتوژن‌های انسانی هستند در جدول ۱-۲۹ آورده شده‌اند و در متن توصیف گشته‌اند (تهیه شده با مجوز تازه Van Regenmortel MHV و همکاران؛ رده‌بندی ویروس‌ها. طبقه‌بندی و نامگذاری ویروس‌ها، هفتمین گزارش کمیته بین‌المللی رده‌بندی ویروس‌ها، سال ۲۰۰۰).

ج) پولیوماویروس‌ها (Polyomaviridae)

ویروس‌های کوچک (۴۵nm)، بدون پوشش، پایدار در برابر حرارت، مقاوم به اتر، دارای تقارن مکعبی با ۷۲ کپسومر می‌باشند. این نام از کلمات یونانی ـ poly (خیلی) و oma (تومور) ـ گرفته شده است و به توانایی برخی از این ویروس‌ها در تومورزایی در برخی میزبان‌ها اشاره دارد. ژنوم این ویروس‌ها از DNA دورشته‌ای حلقوی با اندازه ۵kbp تشکیل شده است. دارای چرخهٔ تکثیر آهسته بوده و سنتز DNA سلول را تحریک و درون هسته سلول تکثیر می‌یابند. شناخته شده‌ترین پولیوما ویروس‌های انسانی شامل ویروس JC (عامل لوکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده)، ویروس BK (عامل نفروپاتی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه)؛ و ویروس سلول مرکل (Merkel Cell virus) که در ارتباط با اغلب کارسینوماهای پوستی سلول مرکل دیده می‌شود، می‌باشند، SV40، ویروس پریمات‌ها، نیز می‌تواند انسان‌ها را آلوده کند. اغلب گونه‌های حیوانی حاملین عفونت‌های مزمن ناشی از یک یا چند پولیوماویروس هستند (به فصل ۴۳ مراجعه کنید).

د) پاپیلوماویروس‌ها (Papillomaviridae)

پاپیلوماویروس‌ها شباهت‌های بسیاری با پولیوماویروس‌ها دارند، اما ژنوم آنها بزرگتر (۸kbp) و اندازه ذرات ۶۰nm–۵۵ می‌باشد. نام آنها به لغت لاتین papilla (برآمدگی کوچک) و لغت یونانی oma ـ (تومور) اشاره دارد و ضایعات شبه- زگیل عفونت‌های این ویروس‌ها را توصیف می‌نماید. انواع مختلفی از پاپیلوماویروس انسانی وجود دارد، و انواع پرخطر خاصی از آنها عوامل مسئول سرطان دستگاه تناسلی در انسان‌ها هستند (به فصل ۴۳ مراجعه کنید).

ذ) آدنوویروس‌ها (Adenoviridae)

آدنوویروس‌ها (از نام لاتین adenos به معنای غده گرفته شده است) ویروس‌هایی با اندازه متوسط (۹۰–۷۰ نانومتر)، بدون پوشش بوده که تقارن مکعبی دارند. فیبرها از رأس کپسومر به طرف بیرون امتداد یافته‌اند و در اتصالشان به میزبان کمک می‌کنند. ژنوم آنها DNA دو رشته‌ای خطی به اندازهٔ ۴۸kbp–۲۶ می‌باشد. تکثیر ویروس در هسته سلول رخ می‌دهد. طرح‌های پیچیده برش‌دهی **(splicing)** معمولاً mRNAها را تولید می‌کنند. حداقل ۶۷ تیپ از این ویروس‌ها قادرند غشاء مخاطی انسان را آلوده و بعضی می‌توانند در بافت‌های لنفوئیدی پایدار بمانند. برخی از آدنوویروس‌ها بیماری‌های حاد تنفسی، التهاب ملتحمه چشم و گاستروانتریت ایجاد می‌کنند. برخی از آدنوویروس‌های انسانی در نوزاد هامستر قادر به ایجاد تومور می‌باشند. سروتیپ‌های زیادی می‌توانند حیوانات را آلوده سازند (به فصل‌های ۳۲ و ۴۳ مراجعه شود).

و) هپادناویروس‌ها (Hepadenaviridae)

هپادناویروس‌ها (از نام لاتین hepa به معنای کبد گرفته شده است) ویروس‌های کوچک (به قطر ۴۸–۴۰ نانومتر) پوشش‌دار بوده که دارای مولکول‌های DNA حلقوی که به طور ناقص دو- رشته‌ای‌اند و به اندازهٔ ۳/۲kbp می‌باشند. در هنگام همانندسازی، قسمتی از DNA که زنجیر منفرد است ترمیم می‌شود و رونویسی از RNA انجام شده و ترانس‌کریپتاز معکوس از روی RNA، در ساختن DNA ژنوم نقش دارد. این ویروس حاوی نوکلئوکپسید ۲۷ نانومتری با تقارن ۲۰ وجهی است که درون یک پوشش چسبنده قرار دارد و دارای لیپید و آنتی‌ژن سطحی ویروس می‌باشد. پروتئین سطحی آن در طی تکثیر ویروس در کبد به مقدار فراوان ساخته شده و به جریان خون رها می‌شود. هپادناویروس‌ها، مانند ویروس هپاتیت B، هپاتیت حاد و مزمن ایجاد می‌کنند؛ عفونت‌های پایدار اغلب با سرطان کبد مرتبط هستند انواعی از این ویروس‌ها شناخته شده‌اند که پستانداران و اردک‌ها را آلوده می‌نمایند (به فصل ۳۵ مراجعه شود).

ه) هرپس ویروس‌ها (Herpesviridae)

هرپس ویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها با قطر ۱۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر می‌باشند. نام آنها به لغت لاتین herpes (جنبنده)، که توصیفگر ماهیت پیشروندهٔ ضایعات پوستی ناشی از این ویروس‌هاست، اشاره دارد. نوکلئوکپسید آنها حدود ۱۰۰ نانومتر قطر و تقارن مکعبی دارد و حاوی ۱۶۲ کپسومر است که توسط یک پوشش لیپیدی احاطه شده است. ژنوم این ویروس‌ها، DNA دورشته‌ای خطی به اندازهٔ ۲۴۰kbp-۱۲۰ می‌باشد. در تمام عمر انسان عفونت پنهان ممکن است در سلول‌های لنفوبلاستوئید یا گانگلیال باقی بماند. هرپس ویروس‌های انسانی شامل هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ (ضایعات دهانی و تناسلی)، ویروس واریسلا - زوستر (آبله مرغان و زونا)، سیتومگالوویروس، ویروس اپشتاین بار (مونونوکلئوز عفونی و ارتباط این ویروس با نئوپلاسم انسانی)، هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ و ۷ (لنفوتروپیک T) و هرپس ویروس انسانی تیپ ۸ (مرتبط با سارکوم کاپوسی) می‌باشند. بعضی از هرپس

ویروس‌های دیگر در حیوانات مشاهده شده‌اند (به فصل ۳۳ و ۴۳ مراجعه شود).

ی) پاکس‌ویروس‌ها (Poxviridae)

پاکس‌ویروس‌ها ویروس‌های بزرگ آجری یا بیضی‌شکل با طول ۴۵۰-۲۲۰ نانومتر و عرض ۲۶۰-۱۴۰ نانومتر و ضخامت ۲۶۰-۱۴۰ نانومتر می‌باشند. ساختمان این ویروس‌ها پیچیده و حاوی پوشش لیپیدی می‌باشد. این نام از نژاد انگلوساکسون‌ها به معنای کیسه گرفته شده است که به ضایعات پوستی وزیکولار خاص اشاره دارد. ژنوم این ویروس‌ها از DNA دو رشته‌ای خطی بسته شده به طور کووالانسی با اندازهٔ ۳۷۵kbp-۱۳۰ تشکیل شده است. پاکس‌ویروس‌ها دارای ۱۰۰ پروتئین بوده که برخی از آنها مانند RNA پلی‌مراز وابسته به DNA، فعالیت آنزیمی دارند. تمامی مراحل چرخه تکثیر، در سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود. برخی از آنها مانند آبله، واکسینیا، مولوسکوم کونتاجیوزوم در انسان و مابقی در حیوانات بیماریزا بوده (آبله گاوی، آبله میمون) که می‌توانند انسان‌ها را نیز آلوده نمایند (به فصل ۳۴ مراجعه شود).

بررسی ویروس‌های دارای RNA

الف) پیکورناویروس‌ها (Picornaviridae)

پیکورناویروس‌ها ویروس‌های کوچک به قطر ۳۰-۲۸ نانومتر، مقاوم به اتر و دارای تقارن مکعبی هستند. دارای زنجیر منفرد RNA بوده و پلاریته - مثبت (positive-sense) می‌باشند، یعنی به عنوان mRNA عمل می‌کنند و اندازهٔ آنها ۸/۴-۷/۲ کیلوباز می‌باشد. گروه‌های آلوده کننده انسان شامل: **انتروویروس‌ها** (پولیوویروس، کوکساکی ویروس، اکوویروس‌ها، پارکوویروس‌ها و **رینوویروس‌ها** [بیش از ۱۰۰ سروتیپ آنها عامل سرماخوردگی معمولی است]) و هپاتوویروس (هپاتیت A) می‌باشند. رینوویروس‌ها نسبت به اسید ناپایدار و چگالی بالایی دارند؛ اما سایر انتروویروس‌ها مقاوم به اسید و دارای چگالی کمتری می‌باشند. پیکورناویروس‌های آلوده‌کننده حیوانات شامل: **عامل بیماری پا و دهان چهارپایان** و **آنسفالومیوکاردیت جوندگان** می‌باشند (به فصل ۳۶ مراجعه شود).

ب) آستروویروس‌ها (Astroviridae)

آستروویروس‌ها ویروس‌هایی به اندازه پیکورناویروس‌ها (با قطر ۳۰-۲۸ نانومتر) بوده و سطح آنها ممکن است شبیه شکل ستاره باشد. ژنوم آنها به صورت زنجیر منفرد RNA خطی و پلاریته - مثبت به اندازهٔ ۷-۶/۸ کیلوباز می‌باشد. این ویروس‌ها با گاستروآنتریت در انسان‌ها و بیماری‌های نورولوژیک در برخی از حیوانات مرتبط هستند (به فصل ۳۷ مراجعه شود).

ج) کلسی‌ویروس‌ها (Caliciviridae)

کلسی‌ویروس‌ها این ویروس‌ها مشابه پیکورناویروس‌ها بوده اما نسبت به آنها اندکی بزرگتر (۴۰-۲۷ نانومتر) هستند. به نظر می‌رسد که فرورفتگی‌های فنجانی‌شکل در سطح خود دارند. ژنوم آنها زنجیر منفرد و پلاریته - مثبت RNA به اندازهٔ ۸/۳kb-۷/۳ بوده و ویریون فاقد پوشش می‌باشد. پاتوژن‌های مهم انسانی، نوروویروس‌ها (مانند ویروس نورواک (Norwalk) عامل گاستروانتریت حاد اپیدمیک) در این گروه قرار دارند. برخی از ویروس‌های این خانواده گربه‌ها و شیرهای دریایی و پریمات‌ها را آلوده می‌سازند. (به فصل ۳۷ مراجعه شود).

د) هپی‌ویروس‌ها (Hepeviridae)

هپی‌ویروس‌ها مشابه کلسی‌ویروس‌ها هستند. این پارتیکل‌ها کوچک (۳۴-۳۲ نانومتر) و مقاوم به اتر هستند. ژنوم آنها زنجیر منفرد و پلاریته مثبت به اندازه ۷/۲ kb می‌باشد. این ویروس فاقد پروتئین متصل به ژنوم (VPg) است. ویروس هپاتیت E انسانی متعلق به این گروه می‌باشد (به فصل ۳۵ مراجعه شود).

ث) پیکوبیرناویروس‌ها (Picobirnaviridae)

پیکوبیرناویروس‌ها ویروس‌های کوچک (۳۵-۴۰ نانومتر) بدون پوشش با ساختار بیست وجهی هستند. ژنوم آنها RNA خطی، دو - رشته‌ای، قطعه قطعه (دو جزئی) به طول ۴ کیلوباز است. هنوز ارتباط‌های آنها با بیماری انسان نامشخص باقی مانده است.

ه) رئوویروس‌ها (Reoviridae)

رئوویروس‌ها ویروس‌هایی به اندازه متوسط (به قطر ۸۰-۶۰ نانومتر)، مقاوم به اتر، فاقد پوشش و دارای تقارن بیست وجهی می‌باشند. ذرات ویروسی دارای دو یا سه پوشش پروتئینی بوده که توسط کانال‌هایی از سطح به بخش مرکزی امتداد یافته‌اند. برآمدگی‌های کوتاهی از سطح ویریون به طرف خارج ویروس ایجاد می‌شود. ژنوم آنها RNA دو رشته‌ای خطی، قطعه قطعه شده (۱۲-۱۰ قطعه) بوده که در مجموع به اندازهٔ ۳۰kbp-۱۸ می‌باشد. اندازه هر قطعه RNA از ۲۰۰bp تا ۳۰۰۰bp می‌باشد. تکثیر ویروس در سیتوپلاسم سلول میزبان صورت می‌گیرد و بازآرایی قطعات ژنوم ویروس به سرعت رخ می‌دهد.

رئوویروس‌های انسانی شامل روتاویروس‌ها بوده که ظاهری چرخ‌مانند دارند و گاستروآنتریت ایجاد می‌کنند. رئوویروس‌های با خاصیت آنتی‌ژنی مشابه، بسیاری از حیوانات را آلوده می‌کنند. جنس کولتی‌ویروس (Coltivirus) مانند ویروس تب کنه‌ای کلرادو در انسان، در این گروه قرار دارد (به فصل ۳۷ مراجعه شود).

و) آربوویروس‌ها و ویروس‌های منتقله از طریق جوندگان (Arboviruses and Rodent-borne viruses)

آربوویروس‌ها و ویروس‌های منتقله از طریق جوندگان یک گروه اکولوژیکی از ویروس‌ها (نه یک خانواده ویروسی) با خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوت می‌باشند. این آربوویروس‌ها (بیش از ۳۵۰ نوع از آنها) چرخهٔ زندگی پیچیده‌ای دارند، و حشرات ناقل ویروس‌ها را از راه نیش خود به میزبان‌های مهره‌دار منتقل می‌کنند. تکثیر ویروس به حشره آلوده آسیبی نمی‌رساند. آربوویروس‌ها از طریق پشه‌ها و کنه‌های ناقل، انسان، پستانداران، پرندگان و خزندگان را آلوده می‌نمایند. ویروس‌های بیماریزای انسانی این گروه شامل: دنگو (dengue)، تب زرد (yellow fever)، تب غرب نیل (west Nile fever)، و ویروس‌های انسفالیت هستند. ویروس‌های منتقله از طریق جوندگان عفونت‌های پایداری را در جوندگان بوجود می‌آورند و بدون یک ناقل بندپا منتقل می‌شوند. بیماری‌های انسانی شامل عفونت‌های هانتاویروس و تب لاسا (Lassa virus) هستند. ویروس‌های این گروه‌بندی اکولوژیک متعلق به خانواده‌های مختلفی شامل: آرناویروس، فلاوی‌ویروس، رئوویروس، رابدوویروس و توگاویروس هستند (به فصل ۳۸ مراجعه شود).

ز) توگاویروس‌ها (Togaviridae)

بسیاری از آربوویروس‌های پاتوژن مهم انسانی این گروه شامل آلفاویروس‌ها[1] و همچنین ویروس سرخجه[2] می‌باشند. این ویروس‌ها دارای پوشش حاوی لیپید بوده و به اتر حساس هستند. ژنوم آنها زنجیر منفرد پلاریته - مثبت RNA به اندازهٔ ۹/۷-۱۱/۸kb می‌باشد. اندازه ویریون به همراه پوشش آن ۷۰-۶۵ نانومتر است. ذرات ویروس از غشای سلول‌های میزبان از طریق جوانه‌زدن کامل می‌شوند. مثال این گروه، ویروس آنسفالیت اسبی شرقی[3] می‌باشد. ویروس سرخجه ناقل بندپا ندارد (به فصل‌های ۳۸ و ۴۰ مراجعه شود).

ر) فلاوی‌ویروس‌ها (Flaviviridae)

فلاوی‌ویروس‌ها، ویروس‌های دارای پوشش به قطر ۶۰-۴۰ نانومتر و RNA تک‌رشته‌ای پلاریته - مثبت می‌باشند. اندازهٔ ژنوم بین ۹/۵kb تا ۱۲kb متفاوت می‌باشد. ویریون‌های بالغ در سیسترن‌های (cisternae) شبکه آندوپلاسمی تجمع می‌یابند. ویروس تب زرد[4] و ویروس دنگو[5] در این گروه قرار دارند. بیشتر اعضای این گروه، با مکیدن خون توسط حشرات، منتقل می‌شوند. ویروس هپاتیت C یک فلاوی‌ویروس است که هیچ ناقلی برای آن شناسایی نشده است (فصل‌های ۳۵ و ۳۸ مراجعه شود).

ح) آرناویروس‌ها (Arenaviridae)

آرناویروس‌ها ویروس‌های چندشکلی، دارای پوشش به اندازهٔ ۳۰۰-۶۰ نانومتر (میانگین ۱۳۰-۱۱۰ نانومتر) می‌باشند. ژنوم آنها RNA تک‌رشته‌ای، حلقوی و قطعه‌قطعه با پلاریته - منفی و ambisense به اندازهٔ کلی ۱۴-۱۰ کیلوباز می‌باشد. تکثیر در سیتوپلاسم سلول اتفاق می‌افتد و با جوانه‌زدن از طریق غشاء سلولی از سلول خارج می‌گردند. ویریون‌ها، ریبوزوم‌های سلول میزبان را در طی کامل‌شدن احاطه کرده و ظاهری دانه‌دار به خود می‌گیرند. اکثر ویروس‌هایی که در این خانواده قرار دارند اختصاصی مناطق گرمسیری آمریکا (به عنوان مثال مجموعه تاکارایب [tacaribe]) می‌باشند. تمامی آرناویروس‌های بیماریزای انسانی، عفونت‌های مزمن در جوندگان ایجاد می‌کنند. ویروس تب لاسا در آفریقا در این گروه قرار دارد. جهت کار با این ویروس‌ها باید مقررات آزمایشگاهی ویژه ایمنی را رعایت نمود (به فصل ۳۸ مراجعه شود).

خ) کوروناویروس‌ها (Coronaviridae)

کوروناویروس‌ها ویروس‌ها دارای پوششی به اندازهٔ ۱۶۰-۱۲۰ نانومتر و ژنوم قطعه نشده از زنجیر منفرد RNA پلاریته مثبت به اندازه ۳۲kb-۲۷ می‌باشند. این ویروس‌ها مشابه ارتومیکسوویروس‌ها می‌باشند؛ اما کوروناویروس‌ها در سطح خود یک ردیف زوائد گلبرگی‌شکل شبیه تاج خورشید دارند. در سیتوپلاسم سلول نوکلئوکپسید ویروس تشکیل شده و از طریق جوانه‌زدن به درون وزیکول‌های سیتوپلاسمی کامل می‌گردد. به طور عمومی اغلب کوروناویروس‌های انسانی بیماری‌های خفیف

1- Alphaviruses
2- Rubella
3- Eastern equine encephalitis
4- Yellow fever virus
5- Dengue viruses

دستگاه تنفسی فوقانی "مانند سرماخوردگی" ایجاد می‌کنند ولی کوروناویروس‌هایی که اخیراً شناسایی شده‌اند ایجاد سندرم تنفسی حاد شدید (SARS)[1] و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)[2] می‌کنند. توروویروس‌ها (Toroviruses) عامل گاستروآنتریت، جنس مجزایی را در خانواده کوروناویروس‌ها تشکیل می‌دهند. کوروناویروس‌های حیوانی می‌توانند به راحتی عفونت‌های پایداری ایجاد نمایند و شامل ویروس برونشیت عفونی پرندگان و ویروس هپاتیت موش می‌باشند (به فصل ۴۱ مراجعه شود).

چ) رتروویروس‌ها (Retroviridae)

رتروویروس‌ها ویروس‌های کروی، دارای پوششی با قطر ۱۱۰–۸۰ نانومتر می‌باشند. ژنوم آنها حاوی دو کپی RNA تک‌رشته‌ای خطی پلاریته – مثبت مشابه پلاریتهٔ mRNA ویروسی می‌باشد. اندازه هر قطعه مونومر RNA حدود ۱۱–۷ کیلوباز می‌باشد. این ویروس‌ها نوکلئوکپسید مارپیچی درون یک کپسید بیست وجهی دارند. تکثیر آنها منحصر به فرد است. ویریون حاوی آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس می‌باشد که یک کپی DNA را از ژنوم RNA می‌سازد. این DNA حلقوی شده و به کروموزوم DNA میزبان ملحق می‌شود. سپس ویروس از طریق کپی DNA پروویروس جدا شده از کروموزوم همانندسازی می‌کند. در درون سلول ویروس تجمع یافته و از طریق جوانه‌زدن از غشاء سلول خارج می‌شود. میزبان به عفونت مزمن مبتلا می‌شود. رتروویروس‌ها گسترش زیادی دارند. پروویروس‌های آندوژنی وجود دارند که از عفونت قدیمی سلول‌های زاینده ایجاد و به صورت ارثی به بسیاری از گونه‌ها منتقل می‌شوند. این گروه شامل ویروس‌های لوسمی و سارکوم حیوانات و انسان (به فصل ۴۳ مراجعه شود)، ویروس‌های کف‌آلود (foamy) پریمات‌ها و لنتی‌ویروس‌ها (ویروس نارسایی ایمنی انسان، ویزنا در گوسفندان) (به فصل ۴۲ و ۴۴ مراجعه شود) می‌باشد. رتروویروس‌ها موجب سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می‌شوند (به فصل ۴۴ مراجعه شود) و شناسایی انکوژن‌های سلولی را مقدور می‌سازند (فصل ۴۳ را ملاحظه کنید).

ذ) ارتومیکسوویروس‌ها (Orthomixoviridae)

ارتومیکسوویروس‌ها پوششی با اندازه متوسط ۱۲۰–۸۰ نانومتر و تقارن مارپیچی دارند. معمولاً گرد یا فیلامنتی هستند و برآمدگی‌هایی با فعالیت هماگلوتینین و نورآمینیداز در سطح خود دارند. ژنوم این ویروس‌ها از RNA خطی، تک‌رشته‌ای و قطعه‌قطعه شده پلاریته – منفی تشکیل شده که اندازهٔ مجموع قطعات ۱۳/۶–۱۰ کیلوباز می‌باشد. هر قطعه شامل ۸۹۰ تا ۲۳۵۰ نوکلئوتید است. ویروس با جوانه‌زدن از غشاء سلول کامل می‌گردد. ارتومیکسوویروس‌ها شامل ویروس‌های آنفلوآنزا می‌باشند که انسان یا حیوانات را آلوده می‌کنند. ماهیت قطعه قطعه بودن ژنوم ویروسی این اجازه را به آنها می‌دهد که هنگامی که دو ویروس آنفلوانزا به طور همزمان، یک سلول را آلوده نمایند، نوترتیبی ژنتیکی ژنوم ویروسی اتفاق افتد. به همین دلیل تنوع طبیعی به میزان زیادی در بین ویروس‌های آنفلوانزا رخ می‌دهد به نظر می‌رسد بازترکیبی ویروسی و انتقال پذیری از سایر گونه‌ها توجیه‌گر ظهور سویه‌های پاندمیک جدید انسانی از ویروس‌های آنفلوانزای A باشد (به فصل ۳۹ مراجعه شود).

ر) بونیاویروس‌ها (Bunyaviridae)

بونیاویروس‌ها حاوی پوشش، ذرات کروی، چندشکلی به اندازه ۱۲۰–۸۰ نانومتر می‌باشند. ژنوم آنها RNA تک‌رشته‌ای، حلقوی، سه‌قسمتی، ambisense RNA یا پلاریته – منفی بوده که اندازهٔ کلی آن ۱۹–۱۱ کیلوباز می‌باشد. ذرات ویریون حاوی سه نوکلئوکپسید حلقوی با تقارن مارپیچی به قطر ۲/۵ نانومتر و طول ۳۰۰۰–۲۰۰ نانومتر است. ویروس در سیتوپلاسم سلول تکثیر می‌یابد و از طریق جوانه‌زدن به دستگاه گلژی، حاوی پوشش می‌گردد. اکثر این ویروس‌ها توسط حشرات به مهره‌داران منتقل می‌شوند (آربوویروس‌ها). هانتاویروس‌ها (Hantaviruses) توسط حشرات منتقل نمی‌شوند، بلکه توسط جوندگان دارای عفونت پایدار از طریق آئروسل‌های حاصل از ترشحات حیوان انتقال می‌یابند. این ویروس‌ها تب‌های هموراژیک، نفروپاتی و همچنین نوعی سندرم شدید ریوی ایجاد می‌نمایند (به فصل ۳۸ مراجعه شود).

ز) بورناویروس‌ها (Bornaviridae)

بورناویروس‌ها دارای پوشش با تقارن مارپیچی و به اندازهٔ ۱۳۰–۷۰ نانومتر می‌باشند. ژنوم این ویروس‌ها حاوی RNA خطی، تک‌رشته‌ای، قطعه نشده، پلاریته – منفی به اندازهٔ ۱۰/۵–۸/۵ کیلوباز می‌باشد. در میان ویروس‌های دارای RNA پلاریته منفی، تکثیر و نسخه‌برداری ژنوم بورناویروس‌ها در هسته سلول میزبان صورت می‌گیرد. ویروس بیماری بورنا

1- Severe acute resipiratory syndrome
2- Middle east respiratory syndrome

گرایش به سلول‌های عصبی دارد؛ فرضیهٔ ارتباط آنها با تظاهرات عصبی- روانی در انسان تأیید نشده است (فصل ۴۲ را ملاحظه کنید).

س) رابدوویروس‌ها (Rhabdoviridae)

رابدوویروس‌ها حاوی پوشش، شبیه یک گلوله به قطر ۱۸۰×۷۵ نانومتر بوده که یک انتهای ویریون مسطح و انتهای دیگر آن گرد می‌باشد. برآمدگی‌هایی به طول ۱۰ نانومتر در سطح پوشش قرار دارند. ژنوم این ویروس‌ها شامل RNA خطی، تک‌رشته‌ای، قطعه نشده و پلاریته منفی با اندازه ۱۵-۱۱ کیلوباز می‌باشد که با جوانه‌زدن از غشاء سلول کامل می‌گردد. این ویروس‌ها دامنهٔ میزبانی وسیعی دارند. در این گروه ویروس هاری قرار دارد. (به فصل ۴۲ مراجعه شود).

ش) پارامیکسوویروس‌ها (Paramyxoviridae)

پارامیکسوویروس‌ها به ارتومیکسوویروس‌ها شبیه بوده، اما از نظر اندازه (۱۵۰ تا ۳۰۰ نانومتر) بزرگترند و چندشکلی هستند. اندازهٔ نوکلئوکپسید داخلی آنها حدود ۱۸-۱۳ نانومتر بوده و حاوی یک RNA خطی، تک‌رشته‌ای، قطعه نشده، پلاریته - منفی با اندازه ۲۰-۱۶ کیلوباز می‌باشد. نوکلئوکپسید و هماگلوتینین آنها در سیتوپلاسم سلول تشکیل می‌شود. پارامیکسوویروس‌هایی که انسان را آلوده می‌کنند شامل: ویروس‌های اوریون، سرخک، پاراآنفلوانزا و متاپنومووویروس سین‌سی‌شیال تنفسی می‌باشند. این ویروس‌ها طیف میزبانی کمی دارند. برخلاف ویروس‌های آنفلوانزا خاصیت ژنتیکی پایداری دارند. (به فصل ۴۰ مراجعه شود).

ص) فیلوویروس‌ها (Filoviridae)

فیلوویروس‌ها دارای پوشش، چندشکلی، طویل و به صورت رشته نخ می‌باشند. عرض آنها ۸۰ نانومتر و طول آنها حدود ۱۰۰۰ نانومتر است. پوشش این ویروس حاوی پپلومرهای بزرگ است. ژنوم این ویروس‌ها از یک RNA خطی، تک‌رشته‌ای، پلاریته - منفی با اندازهٔ ۱۹-۱۸ کیلوباز تشکیل شده است. ویروس‌های ماربورگ (Marburg) و ابولا (Ebola) که تب‌های هموراژیک شدید در آفریقا ایجاد می‌کنند، در این گروه قرار دارند. در هنگام کارکردن با این ویروس‌ها باید مقررات آزمایشگاهی ویژه را رعایت نمود (با ایمنی زیستی سطح ۴) (به فصل ۳۸ مراجعه شود).

ض) ویروس‌های نوپدید

ویروس‌های جدید با فراوانی روزافزون شناسایی می‌گردند؛ اغلب آنها متعلق به خانواده‌های موجود هستند ولی تعداد اندکی هنوز قابل طبقه‌بندی نیستند. برخی از آنها با بیماری‌های انسانی مرتبط هستند، در حالی که بسیاری از آنها سایر گونه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند (به فصل ۴۸ مراجعه شود).

ط) ویروئیدها (Viroids)

ویروئیدها، عوامل کوچک عفونی می‌باشند که سبب بیماری در گیاهان می‌گردند. تعریف کلاسیک ویروس‌ها در مورد آنها صادق نیست. ویروئیدها، مولکول‌های اسید نوکلئیک بدون پوشش پروتئینی هستند. ویروئیدهای گیاهی حاوی مولکول RNA حلقوی تک رشته‌ای متصل شود، به طور کووالانسی و دارای ۳۶۰ نوکلئوتید می‌باشند که از بازهای جفت شده با ساختمان میله‌ای تشکیل شده‌اند. مکانیسم تکثیر ویروئیدها کاملاً متفاوت است. RNA ویروئید قادر به سنتز پروتئین نمی‌باشد. ویروئیدها با مکانیسم ناشناخته‌ای موجب بیماری در گیاهان می‌شوند. بیماری‌های مخرب گیاهی ناشی از ویروئیدها توسط مکانیسم ناشناخته‌ای به وجود می‌آید. ویروس هپاتیت D انسان خصوصیاتی مشابه ویروئیدها دارد.

ظ) پریون‌ها (Prions)

پریون‌ها ذرات عفونت‌زا بوده که منحصراً از پروتئین ساخته شده و هیچ اسید نوکلئیک قابل شناسایی ندارند. آنها در برابر فرمالدئید، گرما و اشعهٔ فرابنفش که ویروس‌ها را غیرفعال می‌کنند، کاملاً مقاوم‌اند. پروتئین‌های آلوده کنندهٔ پریون یک پروتئین با پیچش نامناسب (misfolded) است که قادر به تغییر ساتار فضایی پروتئین اصلی پریون که توسط یک ژن منفرد سلولی کد می‌گردد، می‌باشد. بیماری‌های پریونی را که آنسفالوپاتی اسفنجی شکل مسری می‌نامند شامل: بیماری اسکراپی در گوسفندان، بیماری جنون گاوی در گاوها، کورو و کروتز فلدت - ژاکوب در انسان‌ها می‌باشد (به فصل ۴۲ مراجعه شود).

اصول ساختمان ویروس

اندازه و شکل ویروس‌ها متفاوت است. برای طبقه‌بندی و ارتباط ساختمان ویروس با فعالیت پروتئین‌های ویروسی به اطلاعات ساختمانی ویروس‌ها نیاز می‌باشد. خصوصیات خاص ساختمانی

هر خانواده از ویروس‌ها توسط فعالیت‌های ویریون مانند مورفوژنز و رهایی از سلول‌های آلوده، انتقال به میزبان‌های جدید و اتصال، نفوذ و پوشش‌برداری در سلول‌های جدید آلوده مشخص می‌شود. برای کسب اطلاعات از ساختمان ویروس، نیاز به شناخت واکنش ذرات ویروس با رسپتورهای سطحی سلول و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده آن می‌باشد، تا براساس آن داروهای خاصی که قادرند از اتصال ویروسی به سلول یا از پوشش‌برداری ویروس ممانعت نمایند، طراحی گردد.

انواع مختلف تقارن ذرات ویروس

مورفولوژی ویروس‌ها را با میکروسکوپ الکترونی، میکروسکوپ Cryoelectron و تکنیک‌های تفرق اشعه X می‌توان به طور دقیق بررسی نمود. با میکروسکوپ الکترونی و یا رنگ فلزات سنگین مثل فسفوتنگستات پتاسیم می‌توان تقارن ویروس و ساختمان سطحی آن را مطالعه نمود. فلزات سنگین مانند ابری به ذره ویروس نفوذ و ساختمان سطحی ویروس را بر اثر خاصیت رنگ‌آمیزی منفی آشکار می‌سازند. قدرت تفکیک حدود ۳ تا ۴ نانومتر است (اندازهٔ مارپیچ دورشته‌ای DNA حدود ۲ نانومتر است). با وجود این، تهیه نمونه به صورت معمولی اغلب در شکل ظاهری ویروس تغییراتی ایجاد می‌کند. ویروس‌هایی که در سرما سریعاً منجمد می‌شوند، می‌توان با میکروسکوپ Cryoelectron مورد بررسی قرار داد. با این روش،خواص ساختمانی ظریف ویروس به خوبی حفظ و رنگ‌آمیزی منفی انجام نمی‌شود. با استفاده از روش‌های تصویری کامپیوتری می‌توان اطلاعاتی در خصوص ساختمان سه بعدی ویروس کسب نمود. نمونه‌هایی از بازسازی تصویر ذرات ویروسی در فصول بعدی نشان داده شده‌اند (به فصول ۳۲ و ۳۷ مراجعه شود).

با کریستالوگرافی اشعه X قدرت تفکیک حدود ۰/۲ تا ۰/۳ نانومتر فراهم می‌شود. در این روش، نمونه باید شفاف باشد که این موضوع فقط در مورد ویروس‌های کوچک و بدون پوشش میسر است. با این حال، از طریق این روش می‌توان با قدرت تفکیک بالا در خصوص ساختمان ویروس‌های پیچیده‌تر نیز اطلاعاتی کسب نمود.

از نظر ژنتیکی به صرفه است که یک ساختار ویروسی از تعداد زیادی مولکول‌های یکسان از یک یا چند پروتئین اندک ساخته شده باشد. ساختار ویروسی می‌تواند بر مبنای آرایش زیرواحدهای مرفولوژیک به سه دسته گروه‌بندی شود: (۱) تقارن مکعبی (مانند، آدنوویروس‌ها)، (۲) تقارن مارپیچی (مانند، ارتومیکسوویروس‌ها)، و (۳) ساختارهای پیچیده (مانند، پاکس‌ویروس‌ها).

الف) تقارن مکعبی (Cubic symmetry)

همه ویروس‌های بررسی شده جانوری با تقارن مکعبی طرح بیست وجهی داشته‌اند و بیشترین بازده را در توالی واحدها در یک پوشش دارند. هر بیست وجهی حاوی ۲۰ سطح به صورت مثلث متساوی‌الاضلاع، ۱۲ رأس و محورهای تقارن چرخشی پنج تایی، سه‌تایی و دوتایی می‌باشد. واحدهای موجود در رأس هر کدام ۵ همسایه (۵ ظرفیت) و سایر قسمت‌ها، ۶ همسایه (۶ ظرفیت) دارند.

در سطح یک بیست وجهی دقیقاً ۶۰ واحد یکسان وجود دارد. برای ساختن یک ذره به اندازه‌ای که بتواند ژنوم ویروسی را دربر گیرد، پوسته‌های ویروسی باید متشکل از چند قسمت ۶۰ تایی باشد. در برخی از موارد ساختارهای کپسیدی بزرگتری شکل می‌گیرند تا ابعاد ژنوم ویروس در ارتباط با سایر زیرواحدهای پروتئینی را جای دهند.

اکثر ویروس‌های با تقارن بیست وجهی به شکل بیست وجهی نبوده، بلکه به شکل کروی می‌باشند.

نوکلئیک اسید ویروس در داخل ذراتی متقارن، یعنی پروتئین‌های core کد شده توسط ویروس متراکم شده است. در خصوص پولیوماویروس‌ها و پاپیلوماویروس‌ها هیستون‌های سلولی در متراکم نمودن نوکلئیک اسید به جهت تشکیل اشکال مناسب برای بسته‌بندی [ژنوم] نقش دارند. "توالی‌های بسته‌بندی" (Packaging sequences) موجود در نوکلئیک اسید ویروس‌ها، در تجمع آنها به شکل ذرات ویروسی نقش دارد. در هنگام تجمع مولکول‌های اسید نوکلئیک در درون کپسید بیست وجهی از نظر اندازه محدودیت وجود دارد. کپسیدهای با تقارن بیست‌وجهی متشکل از اسید نوکلئیک شکل می‌گیرند. اغلب کپسیدهای ۲۰ وجهی ممکن است حاوی ذرات فاقد اسید نوکلئیک باشند. بیان پروتئین‌های کپسید از ژن‌های کلون شده اغلب منجر به تجمع ودبخودی آنها و شکل‌گیری ذرات شبه-ویروسی فاقد اسید نوکلئیک می‌شود. در هر دو گروه از ویروس‌های دارای DNA یا RNA تقارن مکعبی مشاهده شده است.

ب) تقارن مارپیچی (Helical symmetry)

در تقارن مارپیچی، واحدهای پروتئینی به اسید نوکلئیک ویروس با ترتیب و فواصل منظم متصل و آرایش کلی آنها به صورت

مارپیچ خم شده می‌باشد. سپس مجموعه پروتئینی و اسید نوکلئیک رشته‌ای ویروسی (نوکلئوکپسید) به صورت رشته‌ای داخل پوشش لیپیدی قرار می‌گیرند. از اینرو، بین پروتئین کپسید و اسید نوکلئیک ویروس‌های دارای تقارن مارپیچی رابطه متوالی و منظمی وجود دارد که در مورد ویروس‌های بیست وجهی مشاهده نمی‌شود. شکل‌گیری ذرات مارپیچ بدون اسید نوکلئیک "تهی" میسر نیست.

تمام ویروس‌های جانوری که تقارن مارپیچی دارند، حاوی ژنوم RNA می‌باشند و بجز رابدوویروس‌ها، نوکلئوکپسید آنها قابلیت انعطاف داشته و درون پوشش خود به صورت کلافی قرار گرفته‌اند (اشکال ۲۹-۱B، ۲-۲۹ و ۱-۴۲).

ج) ساختارهای پیچیده (Complex structures)

برخی از ویروس‌ها، تقارن مارپیچی یا مکعبی نداشته و پیچیدگی ساختمانی بیشتری دارند. برای مثال پاکس‌ویروس‌ها آجری شکل بوده، در سطح خارجی خود شیارهایی دارند و در قسمت داخلی، بخش مرکزی (core) و اجسام جانبی قرار دارند (اشکال ۲-۲۹ و ۱-۳۴).

سنجش اندازه ویروس‌ها

اندازه کوچک و توانایی عبور از فیلترهای باکتری‌شناسی از خصوصیات مهم ویروس‌ها به شمار می‌روند. با وجود این اندازه بعضی از باکتری‌ها نسبت به بزرگترین ویروس‌ها کمتر می‌باشد، به همین دلیل عبور از فیلترهای مزبور به عنوان ویژگی اختصاصی ویروس‌ها در نظر گرفته نمی‌شود.

مشاهده مستقیم با میکروسکوپ الکترونی، پرکاربردترین روش برای تخمین اندازه ذرات می‌باشد. ویروس‌ها در نمونه‌های ترشحات بافتی و تهیه برش‌های بسیار نازک از سلول‌های آلوده قابل مشاهده هستند. روش دیگری که می‌تواند بکار گرفته شود، رسوب‌گیری در اولتراسانتریفوژ است. وجود رابطه بین اندازه و شکل با سرعت رسوب یک ذره ویروسی، امکان تعیین اندازه ذره یا چگالی را فراهم می‌نماید.

الف) اندازه‌گیری‌های مقایسه‌ای

ابعاد ویروس‌ها در دامنهٔ حدود ۳۰۰-۲۰ نانومتر است (به جدول ۱-۲۹ مراجعه گردد). به عنوان مرجع اطلاعات زیر باید ذکر گردد: (۱) قطر استافیلوکوک حدود ۱۰۰۰ نانومتر (۱ میکرومتر) است. (۲) اندازه باکتریوفاژ بین ۱۰۰-۱۰ نانومتر متغیر است. بعضی از آنها به شکل کروی و برخی شش گوش بوده و دم کوتاه یا بلند دارند. (۳) اندازه مولکول‌های پروتئینی سرم شامل آلبومین (۵ نانومتر)، گلوبولین (۷ نانومتر) و برخی از هموسیانین‌ها ۲۳ نانومتر است. (۴) ریبوزوم‌های یوکاریوتی دارای ابعاد حدود ۳۰-۲۵ نانومتر، با میتوکندری بسیار بزرگتر (۱۰-۱ نانومتر) هستند. (۵) گلبول‌های قرمز دارای ابعاد حدود ۸-۶ نانومتر هستند. (۶) عرض موی انسان در حدود ۱۰۰ نانومتر است.

در شکل ۲-۲۹ اندازه نسبی و همچنین مورفولوژی ویروس‌های مختلف نشان داده شده است. ذرات ویروسی با اختلاف دو برابر قطر، ۸ برابر از نظر حجم با هم تفاوت دارند. بنابراین حجم یک پاکس‌ویروس، حدود هزار برابر بیشتر از پولیوویروس و حجم یک باکتری کوچک نسبت به پولیوویروس ۵۰ هزار برابر بزرگتر می‌باشد.

ترکیب شیمیایی ویروس‌ها

پروتئین‌های ویروسی

پروتئین‌های ساختمانی ویروس اعمال متعددی دارند. عمل اصلی آنها تسهیل انتقال اسید نوکلئیک ویروسی از یک سلول به سلول دیگر میزبان می‌باشد. همچنین ژنوم ویروس را از غیرفعال شدن توسط نوکلئازها محافظت می‌کنند. در اتصال ذره ویروس به سلول حساس و ایجاد تقارن ساختمانی ویروس نیز نقش دارند.

این پروتئین‌ها به عنوان آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌باشند. علیه این شاخص‌های آنتی‌ژنی پروتئینی و گلیکوپروتئینی که درسطح ذره ویروس وجود دارند پاسخ ایمنی ایجاد می‌شود. برخی از پروتئین‌های سطحی فعالیت خاصی مانند آگلوتیناسیون گلبول قرمز توسط هماگلوتینین ویروس آنفلوانزا دارند.

برخی از ویروس‌ها حاوی آنزیم‌های پروتئینی درون ویریون خود می‌باشند. مقادیر این آنزیم‌ها بسیار اندک بوده و احتمالاً نقش ساختاری حائز اهمیتی ندارند؛ با این وجود [این آنزیم‌ها] در آغاز چرخه همانندسازی ویروس یعنی در هنگام ورود ویریون به داخل سلول میزبان نقش دارند. مثال‌هایی از این مورد، RNA پلیمرازهایی هستند که توسط ویروس‌های دارای ژنوم RNA پلاریته منفی (سنس منفی) محل می‌شوند (نظیر اورتومیکسوویروس‌ها و رابدوویروس‌ها) که در کپی‌کردن mRNAهای اولیه و ترانسکریپتاز معکوس نقش دارند. ترانسکریپتاز معکوس آنزیمی است که در رتروویروس‌ها وجود دارد و در یک مرحله ضروری در همانندسازی و رونویسی، یعنی ساخت DNA از روی RNA ویروسی نقش دارد. موارد دیگری

از این دست ذرات پاکس‌ویروس هستند که قسمت مرکزی (core) آنها دارای یک سیستم رونویسی می‌باشد؛ آنزیم‌های بسیار متنوعی در ذرات ویروس بسته‌بندی می‌شود.

اسید نوکلئیک ویروسی

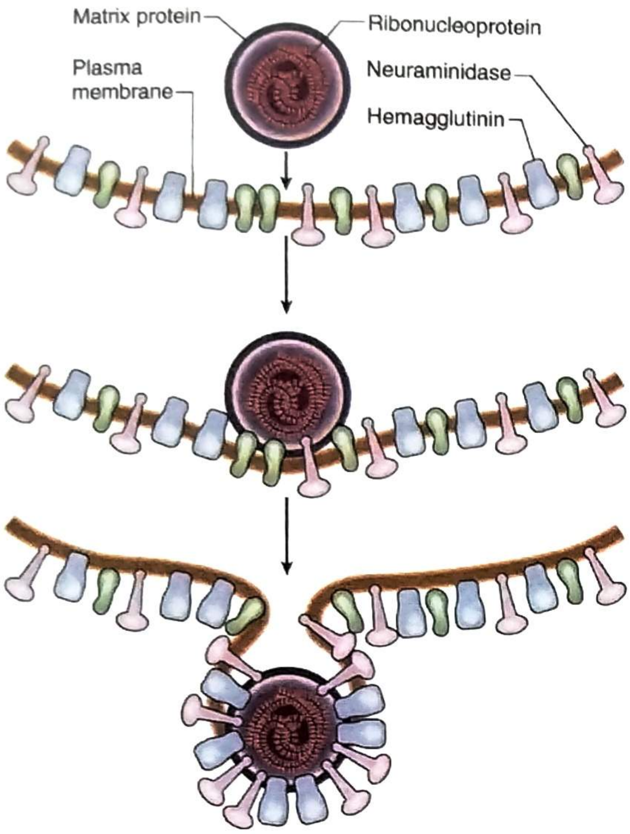
ویروس‌ها فقط یک نوع اسید نوکلئیک DNA یا RNA دارند که حاوی اطلاعات ژنتیکی ضروری جهت تکثیر ویروس می‌باشند. ژنوم ویروس ممکن است تک‌رشته‌ای یا مضاعف، حلقوی یا خطی، قطعه قطعه یا قطعه نشده باشد. نوع اسید نوکلئیک، نوع زنجیره و اندازه مولکول، در طبقه‌بندی خانواده‌های ویروسی مهم می‌باشند (جدول ۱-۲۹ را ملاحظه کنید).

در DNA ویروس‌ها اندازهٔ ژنوم از ۳/۲kbp (هپادناویروس‌ها) تا ۳۷۵kbp (پاکس‌ویروس‌ها) متغیر است. اندازه ژنوم RNA ویروسی از ۴kb (پیکوبیرناویروس‌ها) تا ۳۲kb (کوروناویروس‌ها) متغیر می‌باشد.

تمام گروه‌های مهم ویروس‌های دارای DNA که در جدول ۱-۲۹ نشان داده شده‌اند، دارای ژنوم DNA به شکل خطی یا حلقوی می‌باشند.

ژنوم RNA ویروسی ممکن است به چندین شکل وجود داشته باشد. ژنوم RNA ممکن است یک مولکول خطی منفرد مثل پیکورناویروس‌ها باشد. ژنوم برخی از ویروس‌ها مانند ارتومیکسوویروس‌ها به صورت RNA قطعه قطعه بوده که در درون ویریون به صورت اتصالات ضعیف با هم در ارتباط می‌باشند. RNA ویروسی در ژنوم‌های ویروسی پلاریته - مثبت مانند پیکورناویروس‌ها و توگاویروس‌ها عفونت‌زا هستند، و این مولکول به عنوان mRNA در درون سلول آلوده عمل می‌کند. RNA ویروس‌های حاوی RNA پلاریته - منفی مانند رابدوویروس‌ها و ارتومیکسوویروس‌ها عفونت‌زا نمی‌باشد. در این خانواده‌های ویروسی، ویریون‌ها حامل RNA پلیمرازی هستند که مولکول‌های RNA ژنومی سلول را به چندین مولکول RNA مکمل، که ممکن است هر کدام به عنوان یک الگو برای [ساخت] mRNA عمل کنند، رونویسی می‌نماید.

در هر کدام از اسیدهای نوکلئیک، توالی و ترتیب نوکلئوتیدی اختصاصی ویروس می‌باشد. توالی ژنوم ویروس‌های زیادی بررسی و مورد شناسایی قرار گرفته است. شناسایی این توالی، ارتباط ژنتیکی بین گروه‌های جداگانه را نشان می‌دهد. تعداد ژن‌های موجود در ویروس را به طور تقریبی می‌توان براساس قالب خواندن باز (ORF) موجود در توالی ژنوم محاسبه نمود.



شکل ۳-۲۹. آزاد شدن ویروس آنفلوانزا از طریق جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی. ابتدا، پروتئین‌های پوشش ویروسی (هماگلوتینین و نورامینیداز) با غشاء پلاسمایی میزبان ادغام می‌شوند. سپس، نوکلئوکپسید به سطح داخلی غشاء متصل می‌شود. به طور همزمان، پروتئین‌های ویروسی در محل جمع می‌شوند و پروتئین‌های غشاء میزبان خارج می‌شوند. سرانجام غشاء پلاسمایی همزمان جوانه می‌زند، پوشش ویروسی تشکیل شده و ویریون بالغ آزاد می‌شود.

بررسی نسخه‌برداری ژنوم ویروس در درون سلول‌های آلوده و همچنین مقایسه ارتباط ویروس‌های مختلف از طریق تکنیک‌های مولکولی مانند PCR و ترادف‌یابی اسید نوکلئیک میسر شده است. اسید نوکلئیک ویروسی می‌تواند توسط محتوای GC، الگوی مبتنی بر استفاده از آنزیم‌های اندونوکلئاز برش محدود، آنزیم‌هایی که DNA را در ترادف‌های نوکلئوتیدی خاص برش می‌زنند، و ترادف ژنوم خود تشخیص داده شوند.

پوشش‌های لیپیدی ویروس

بعضی از ویروس‌ها دارای پوشش لیپیدی در ساختمان خود می‌باشند. در بیشتر ویروس‌ها، هنگامی که نوکلئوکپسید ویروس از سلول میزبان جوانه می‌زند، لیپید را از سلول کسب می‌کند. فقط

در نقاط خاصی که پروتئین‌های اختصاصی ویروس در درون غشاء سلول میزبان قرار دارند، جوانه‌زدن رخ می‌دهد. فرآیند جوانه‌زدن به روش تکثیر و ساختمان نوکلئوکپسید ویروس بستگی دارد. در شکل ۳-۲۹، جوانه‌زدن ویروس آنفلوانزا بحث شده است.

ترکیب اختصاصی فسفولیپید پوشش ویریون به نوع غشاء سلولی که از آن جوانه زده، بستگی دارد. برای مثال هرپس ویروس‌ها از غشاء هسته جوانه می‌زنند و ترکیب فسفولیپیدها مشابه لیپیدهای غشاء هسته می‌باشد. کسب غشاء لیپیدی یک مرحله تکمیلی در تشکیل ویریون برخی از گروه‌های ویروسی می‌باشد (به بخش تکثیر ویروس‌ها مراجعه شود).

ویروس‌های دارای لیپید به تیمار شدن با اتر و سایر حلال‌های آلی حساسیت دارند (مراجعه به جدول ۱-۲۹) که موجب تخریب و یا از دست رفتن لیپید [ویروس‌ها] و از بین رفتن عفونت‌زایی آنها می‌گردد. ویروس‌های فاقد لیپید عموماً به اتر و دترجنت‌ها مقاومند.

گلیکوپروتئین‌های ویروسی

در قسمت پوشش ویروس، گلیکوپروتئین‌ها وجود دارند. برخلاف پوشش لیپیدی ویروس که منشأ آن سلول میزبان است؛ گلیکوپروتئین‌هایی که در پوشش ویروس قرار دارند توسط خود ویروس کد می‌شوند. با وجود این، قندهایی که در ساختمان گلیکوپروتئین‌های ویروس وجود دارند اغلب بیانگر سلول میزبانی است که ویروس در آنها تکثیر یافته است.

گلیکوپروتئین‌هایی که در پوشش ویروس قرار دارند از طریق واکنش متقابل به گیرنده‌های سلولی متصل می‌گردند و اغلب در مرحله فیوژن (ادغام) غشاء در هنگام عفونت نقش دارند. گلیکوپروتئین‌ها آنتی‌ژن‌های مهم ویروسی می‌باشند. چون آنها در سطح خارجی ویریون قرار دارند، اغلب با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (Nt) واکنش می‌دهند. گلیکوزیلاسیون بیش از حد پروتئین‌های سطحی ویروسی ممکن است مانع خنثی‌سازی مؤثر آن ویروس توسط آنتی‌بادی اختصاصی شود. گلیکوپروتئین‌های غشاء ویروس آنفلوانزا (هماگلوتینین و نورآمینیداز) که دارای ساختمان سه بعدی می‌باشند توسط کریستالوگرافی اشعه X نشان داده شده است (شکل ۲-۳۹ مراجعه شود). در شناخت عملکرد گلیکوپروتئین و ساختمان آنتی‌ژنی ویروس این مطالعات کمک شایانی نموده است.

کشت و تشخیص ویروس‌ها

کشت ویروس‌ها

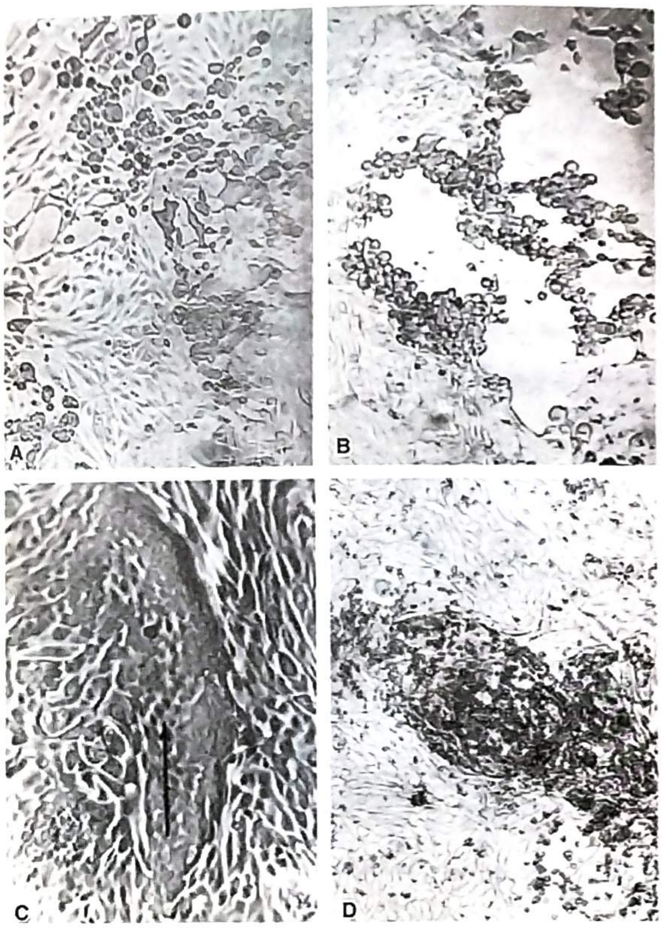
بسیاری از ویروس‌ها در کشت‌های سلولی یا در تخم مرغ‌های جنین‌دار در شرایط مناسب تکثیر می‌یابند. از کشت ویروس در حیوانات برای جداسازی اولیه بعضی از ویروس‌ها و بررسی بیماریزایی و سرطان‌زایی بیماریهای ویروسی می‌توان استفاده کرد. آزمایشگاه‌های تشخیصی به منظور شناسایی عامل بیماری، ممکن است از نمونه‌های کلینیکی که به آزمایشگاه ارسال می‌گردند، ویروس‌ها را ایزوله می‌کنند (به فصل ۴۷ مراجعه شود). آزمایشگاه‌های تحقیقاتی به منظور اثبات و بررسی دقیق چگونگی همانندسازی ویروس و عملکرد پروتئین [آنها]، ویروس‌ها را کشت می‌دهند.

سلول‌های رشد داده شده در شرایط آزمایشگاهی در مرکزیت، کشت و تشخیص ویروس‌ها قرار دارند. سه نوع کشت سلولی وجود دارد: کشت سلولی اولیه (Primary culture) را می‌توان با پراکنده‌کردن بافت‌های میزبانی تازه برداشت شده (معمولاً با تریپسین) تهیه نمود. این سلول‌ها بعد از چند بار کشت، قادر به رشد نمی‌باشند. در حالی که رده‌های سلولی دیپلوئیدی (Diploid cell lines)، کشت‌های سلولی ثانویه‌ای هستند که در اثر تغییراتی که در این رده سلولی ایجاد شده، قادرند تا ۵۰ بار بدون اینکه طرح کروموزومی آنها تغییری یابد کشت داده شوند. رده‌های سلولی پیوسته (Continuous cell lines)، کشت‌های سلولی هستند که می‌توان به میزان بیشتر و احتمالاً نامحدود کشت داد. کشت‌های سلولی پیوسته را از کشت‌های سلولی دیپلوئیدی یا از بافت‌های بدخیم تهیه می‌کنند. در این رده سلولی همواره تعدادی کروموزوم تغییر یافته و نامنظم وجود دارد. نوع کشت سلولی که استفاده می‌شود متناسب با حساسیت سلول‌ها نسبت به ویروس مورد نظر می‌باشد.

الف) شناسایی سلول‌های آلوده به ویروس

با روش‌های متفاوتی می‌توان تکثیر ویروس را در سلول شناسایی کرد. این روش‌ها عبارتند از:

۱. بررسی ایجاد اثرات سیتوپاتیک (مثل تغییرات مورفولوژیک در سلول‌ها). متلاشی‌شدن سلول یا نکروز سلولی، تشکیل انکلوزیون‌های سلولی، تشکیل سلول‌های غول‌پیکر (Giant cells) و تشکیل حفرات سیتوپلاسمی می‌باشند (اشکال ۴A,B,C-۲۹).



شکل ۴-۲۹. اثرات سیتوپاتیک ایجاد شده توسط ویروس‌های مختلف در کشت سلولی تک‌لایه. کشت‌ها به صورتی که معمولاً درآزمایشگاه و در حالت فیکس نشده و رنگ‌آمیزی نشده مشاهده‌می‌شود، نشان داده شده است. **A.** انتروویروس: در کشت‌سلول، سلول‌های گرد تولید و سلول‌های آلوده به سرعت‌تخریب می‌گردند. **B.** هرپس ویروس: کانون‌هایی از سلول‌های گرد و متورم در مناطقی از کشت سلولی تولید می‌شوند. **C.** پارامیکسوویروس: در برخی از نقاط کشت سلولی، سلول‌ها با هم ادغام شده و کانون‌هایی از سین‌سی‌شیا ظاهر می‌شود. **D.** همادسورپشن: گلبول‌های قرمز به سلول‌های کشت تک‌لایه‌ای آلوده به ویروس که در غشاء آن هماگلوتینین وجود دارد متصل می‌شوند. بسیاری از ویروس‌های پوشش‌دار که با جوانه‌زدن از غشاء سیتوپلاسمی کامل می‌شوند همادسورپشن تولید می‌کنند.

۲. شناسایی پروتئین‌های کد شده ویروسی مانند هماگلوتینین ویروس آنفلوانزا. به منظور مشاهده پروتئین‌های ویروسی در سلول‌های آلوده می‌توان با آنتی‌سرم‌های اختصاصی، پروتئین ویروسی را شناسایی نمود.

۳. شناسایی اسید نوکلئیک اختصاصی ویروس. روش‌های مولکولی مانند واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز، روشی سریع، با اختصاصیت و حساسیت بالا جهت شناسایی [اسید نوکلئیک ویروس] می‌باشد.

۴. جذب گلبول‌های قرمز به سلول‌های آلوده به ویروس، که همادسورپشن (Hemadsorption) نام دارد و ناشی از هماگلوتینین کد شده ویروسی (ویروس آنفلوانزا و پاراآنفلوانزا) در غشاء سلولی می‌باشد. این واکنش قبل از مشاهده اثرات سیتوپاتیک، مثبت بوده و در برخی موارد بدون اینکه اثرات سیتوپاتیک ایجاد کنند، مشاهده می‌شوند (شکل ۴D-۲۹).

۵. تکثیر ویروس در تخم‌مرغ جنین‌دار ممکن است منجر به مرگ جنین (مانند ویروس‌های آنسفالیت) گردد یا پوک (Pock) یا پلاک بر روی غشاء کوریوآلانتوئیک (مانند ویروس هرپس، آبله، واکسینیا) ایجاد نماید و یا باعث ظهور هماگلوتینین‌ها در مایعات بافت‌های جنینی (مانند ویروس آنفلوانزا) گردد.

ب) تشکیل اجسام درون سلولی (اجسام انکلوزیونی)

ممکن است به هنگام تکثیر ویروس درون سلول، ساختمان‌های خاصی از ویروس به نام **اجسام انکلوزیونی**[1] ایجاد شوند. این اجسام از ویروس‌ها بزرگتر بوده و به رنگ‌های اسیدی مانند ائوزین تمایل نشان می‌دهند. این اجسام ممکن است در هسته (هرپس ویروس، شکل ۳-۳۳)، سیتوپلاسم (پاکس‌ویروس، ویروس هاری) یا هر دو (ویروس سرخک، شکل ۵-۴۰) مشاهده شوند. در بسیاری از عفونت‌های ویروسی اجسام انکلوزیونی، محل تکثیر ویریون‌ها (کارخانه‌های ویروس) می‌باشند. تنوع در ظاهر اجسام مرتبط با اجسام انکلوزیونی به میزان زیادی به مواد تثبیت‌کنندهٔ مورد استفاده و رنگ در بافت بستگی دارد.

اندازه‌گیری کمی ویروس‌ها

الف) روش‌های فیزیکی

آزمایشات تعیین کمی بر اساس اسید نوکلئیک مانند واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز می‌تواند تعداد کپی‌های ژنوم ویروسی را در نمونه تعیین نماید. ژنوم‌های عفونی و غیرعفونی شناسایی می‌شوند. تنوع سکانس ویروسی ممکن است شناسایی ویروس و تعیین مقدار آنرا با این روش کاهش دهد.

1- Inclusion bodies

برای تعیین مقدار ویروس موجود در نمونه، می‌توان از آزمایشات سرولوژی مختلفی مانند رادیوایمونواسی و آزمایش الایزا را استاندارد کرد تا مقدار ویروس در یک نمونه را تعیین نمود (فصل ۴۷ مراجعه شود). این تست‌ها، ذرات عفونی را از ذرات غیرعفونی افتراق نمی‌دهند و گاهی پروتئین‌های ویروسی که در ساختمان آن نقشی نداشته به جای ویریون کامل شناسایی می‌شوند.

برخی از ویروس‌ها نوعی پروتئین به نام هماگلوتینین دارند که گلبول‌های قرمز انسان و بعضی از حیوانات را آگلوتینه می‌کند. آزمایش هماگلوتیناسیون، فراهم‌کنندهٔ روشی برای تعیین میزان کمّی ذرات عفونی و غیرعفونی این نوع ویروس‌ها می‌باشد (فصل ۴۷ مراجعه شود).

ذرات ویروس را از طریق مقایسه با یک محلول استاندارد ذرات لاتکس که اندازه کوچک و یکسانی دارند، می‌توان توسط میکروسکوپ الکترونی شمارش نمود. با وجود این، در این روش، محلول تقریباً غلیظی از ویروس مورد نیاز است و با کمک آن ذرات ویروس عفونی را از ذرات غیرعفونی نمی‌توان افتراق داد.

ب) روش‌های بیولوژی

در آزمایشات بیولوژی نقطه پایان به میزان مرگ و میر و عفونت حیوانات مدل آزمایشگاهی یا اثرات آسیب سلولی با رقت‌های مختلف ویروس مورد نظر در کشت‌های بافتی مرتبط است. تیتر مورد نظر به صورت دوز عفونی ۵۰ درصد (ID_{50}) بیان می‌شود که شامل غلظتی از ویروس است که در ۵۰ درصد از حیوانات یا کشت‌های سلولی تلقیح شده، منجر به اثر مربوطه می‌شود. نسبت تعداد ذرات عفونی به تعداد کل ذرات ویروسی به میزان زیادی متغیر می‌باشد، از میزان مساوی تا کمتر از یک عدد به ازای ۱۰۰۰ ذره، ولی اغلب یک عدد به ازای چندین هزار است. سنجش دقیق با این روش به تعداد زیادی از حیوانات یا سلول‌های مورد آزمایش نیاز دارد.

یک روش مورد استفاده برای بررسی ویروس‌های عفونی، آزمایش پلاک (Plaque assay) می‌باشد، هرچند این روش تنها می‌تواند برای ویروس‌هایی که به خوبی در کشت سلولی رشد می‌کنند استفاده شود. در این آزمایش، غلظت مناسبی از ویروس را به کشت‌های تک‌لایه‌ای سلول‌های میزبان تلقیح می‌نمایند، بعد از جذب ویروس توسط سلول میزبان، توسط محیط حاوی آگار یا کربوکسی متیل سلولز سطح آن را می‌پوشانند و بدین ترتیب از انتشار ویروس به کل محیط کشت سلولی ممانعت می‌شود. سلول‌هایی که ابتدا آلوده گردیده‌اند بعد از گذشت چند روز تکثیر کرده و به سلول‌های مجاور پخش می‌شوند و ناحیه عفونی کوچک یا پلاک را ایجاد می‌کنند. مدت زمان تشکیل پلاک از هنگام عفونت تا تشکیل پلاک‌ها به چرخه تکثیر ویروس بستگی دارد و می‌تواند از چند روز (پولیوویروس) تا دو هفته یا بیشتر (SV40) متفاوت باشد. یک پلاک معمولاً از یک ذره ویروسی عفونی حاصل می‌شود که واحد تشکیل دهنده پلاک (Plaque forming unit) یا PFU نامیده می‌شود. اثرات آسیب سلولی (CPE) درون پلاک را با رنگ‌آمیزی مناسب یا حتی بدون رنگ‌آمیزی می‌توان از سلول‌های سالم اطراف آنها تشخیص داد. پلاک‌ها را به صورت ماکروسکوپی می‌توان شمارش کرد.

یک روش بسیار سریع از آزمون بر پایهٔ تعیین تعداد سلول‌های آلودهٔ ایجادکننده یک آنتی‌ژن ویروسی، مانند روش ایمونوفلورسنس است.

برخی از ویروس‌ها (هرپس و واکسینیا) زمانی که به غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه تلقیح نمایند، ایجاد پوک‌هایی می‌کنند. این ویروس‌ها می‌توانند با شمارش تعداد پلاک‌ها در تناسب با رقت ویروس تلقیح شده تخمین مقدار شوند.

تخلیص و شناسایی ویروس‌ها

خالص نمودن ذرات ویروسی

برای مطالعه خواص و بیولوژی مولکولی، ویروس خالص مورد نیاز می‌باشد. به منظور تخلیص ویروس معمولاً حجم زیادی از محیط کشت سلولی، مایعات بدن یا سلول‌های آلوده را استفاده می‌نمایند. در اولین مرحله از طریق سولفات آمونیوم، اتانول یا پلی‌اتیلن گلیکول یا توسط اولترافیلتراسیون ذرات ویروسی را رسوب و تغلیظ می‌نمایند. برای تغلیظ ارتومیکسوویروس‌ها می‌توان از هماگلوتیناسیون و **Elution** استفاده کرد (فصل ۳۹ مراجعه شود). پس از آنکه ویروس تغلیظ گردید، از طریق سانتریفیوژ افتراقی، سانتریفیوژ بر مبنای چگالی، کروماتوگرافی ستونی و الکتروفورز آن را از مواد میزبان جداسازی می‌کنند.

برای اینکه ویروس خالص بدست آید معمولاً به بیش از یک مرحله نیاز می‌باشد. در اولین مرحلهٔ خالص‌سازی بیشتر مواد غیرویروسی جدا می‌شوند که این مرحله را با سانتریفیوژ انجام می‌دهند و مراحل نهایی خالص‌سازی تقریباً همیشه با سانتریفیوژ بر مبنای چگالی انجام می‌شود. در سانتریفیوژ بر مبنای سرعت و رسوب ناحیه‌ای محلول غلیظی از ویروس را بر روی گلیسرول یا ساکاروز با شیب خطی به صورت یک لایه پخش می‌نمایند و

ویروس در هنگام سانتریفیوژ به صورت نواری رسوب می‌کند که سرعت آن به اندازه و وزن ذره بستگی دارد.

همچنین به منظور تخلیص ویروس‌ها از سانتریفیوژ با سرعت زیاد در شیبی از چگالی‌های مختلف کلرور سزیم، تارترات پتاسیم، سیترات پتاسیم یا ساکاروز استفاده می‌نمایند. ماده انتخابی باید اثر سمی بسیار کمی بر روی ویروس داشته باشد. در قسمتی از محلول که چگالی آن با چگالی شناوری ویروس برابر است، ویروس‌ها به آن نقاط مهاجرت و نواری تشکیل می‌دهند که قابل مشاهده می‌باشد.

روش‌های دیگری نیز بر اساس ویژگی‌های شیمیایی سطح ویروس جهت تخلیص ویروس به کار می‌برند. مثلاً در کروماتوگرافی ستونی، ویروس با اتصال به ماده‌ای مانند دی‌اتیل آمینواتیل یا فسفوسلولز و سپس بر اثر تغییرات pH یا غلظت نمک، استخراج می‌گردد. الکتروفورز ناحیه‌ای، موجب تفکیک ذرات ویروسی از آلودگی‌های دیگر براساس بار الکتریکی می‌شود. به منظور جداسازی ذرات ویروس از مواد میزبان از آنتی‌سرم‌های اختصاصی نیز استفاده می‌کنند.

ویروس‌های با تقارن بیست وجهی جداسازی راحت‌تری نسبت به ویروس‌های پوشش‌دار دارند. زیرا ویروس‌های پوشش‌دار حاوی تعداد متعددی پوشش به ازای هر ذره بوده، بدین ترتیب این جمعیت ویروسی هم از نظر اندازه و هم چگالی نامتجانس‌تر است.

تولید ویروس کاملاً خالص مشکل است، زیرا مقدار کمی از مواد سلولی همیشه توسط سطح ویروس جذب و موجب ناخالصی ویروس می‌گردد. برای نشان‌دادن خلوص ذرات ویروسی حداقل معیار شامل مشاهده ذراتی مشابه در عکس‌های میکروسکوپ الکترونی و همچنین ناتوانی در جداسازی مواد غیرویروسی (آلوده‌کننده‌ها)، بدون کاهش قدرت عفونت‌زایی ویروس‌ها توسط روش‌های دیگر تخلیص می‌باشد.

شناسایی یک ذره به عنوان ویروس

برای طبقه بندی یک ذره فیزیکی خاص به عنوان ویروس باید معیارهای زیر را در نظر گرفت:

۱. تنها از سلول‌ها یا بافت‌هایی که آلوده هستند ذرات را ایزوله نمود.
۲. ذرات ویروس که از منابع گوناگون و سلول‌های مختلف به دست آمده‌اند با هم مشابه باشند.
۳. ذرات ویروسی حاوی اسیدنوکلئیک (DNA یا RNA) باشند، سکانسی که مشابه سلول‌های میزبانی که ذرات به دست آمده‌اند، نباشد.
۴. رابطه مستقیمی بین تعداد ذرات ویروس موجود در نمونه با عفونت‌زایی آن وجود داشته باشد.
۵. میزان تخریب ذرات ویروس بر اثر عوامل فیزیکی یا شیمیایی با از دست‌دادن و کاهش فعالیت ویروس رابطه مستقیم داشته باشد.
۶. عفونت‌زایی و برخی ویژگی‌های ذرات موجود باید با هم مشابه باشند (به عنوان مثال، میزان رسوب آنها در اولتراسانتریفوژ و پایداری در برابر pH).
۷. آنتی‌سرم‌های اختصاصی که بر علیه ویروس عفونی تهیه می‌شود باید با ذره اختصاصی واکنش دهند و برعکس در میکروسکوپ الکترونی ویروس ناشناخته را از طریق تشکیل توده‌ای از مخلوط آنتی‌سرم و محلول ویروس بتوان مستقیماً مشاهده نمود.
۸. در صورت امکان آزمایش، ذرات ویروس باید قادر باشند که بیماری مشخصی را در فرد ایجاد نمایند.
۹. در کشت‌های سلولی با کشت متوالی ویروس ذرات جدیدی با خصوصیات بیولوژی و آنتی‌ژنی مشابه والدین بتوان ایجاد کرد.

ایمنی در آزمایشگاه

ویروس‌های زیادی پاتوژن انسانی می‌باشند و گاهی در محیط آزمایشگاه عفونت رخ می‌دهد. در صورتی که تکنیک‌های آزمایشگاهی به طور کامل و مناسب رعایت نشوند، اغلب خطرناک هستند. روش‌هایی که کارکنان آزمایشگاه را در خطر عفونت قرار می‌دهد شامل: (۱) از طریق آئروسل‌ها. هنگام هموژنیزه‌کردن بافت‌های آلوده، سانتریفیوژ کردن، ارتعاشات اولتراسونیک یا شکستن ظروف شیشه‌ای. (۲) از طریق گوارشی. گرفتن پی‌پت با دهان، خوردن یا سیگارکشیدن در آزمایشگاه یا نشستن دست‌ها به میزان کافی (۳) نفوذ از طریق پوست. فرورفتن سوزن، شکستن ظروف شیشه‌ای، آلودگی دست در اثر ترشح مواد آلوده از ظروف، کارکردن با بافت‌های آلوده، یا گازگرفتن حیوانات (۴) پاشیدن به داخل چشم یا غشاهای مخاطی.

روش‌های ایمنی خوب شامل: (۱) آموزش و استفاده از فنون آسپتیک (۲) منع نمودن از پی‌پت نمودن با دهان (۳) عدم انجام تغذیه، نوشیدن یا سیگار کشیدن در آزمایشگاه؛ (۴) تجهیزات

حفاظتی کارکنان (مانند روپوش، دستکش، ماسک) نباید در خارج از آزمایشگاه پوشیده شوند (۵) سترون‌سازی پسماندهای تحقیقاتی (۶) استفاده از هودهای حفاظت بیولوژیک (۷) ایمن‌سازی در صورتی که واکسن مربوطه موجود باشد. سایر احتیاطها و تسهیلات تخصصی کنترل شخصی (حفاظت بیولوژیک سطح ۴ در زمانی که با عوامل بسیار پرخطر مانند فلاوی‌ویروس‌ها (فصل ۳۸) و ویروس هاری (فصل ۴۲) کار می‌گردد، الزامی است.

واکنش با عوامل فیزیکی و شیمیایی

گرما و سرما

پایداری ویروس‌ها نسبت به گرما متفاوت است. ویروس‌های بیست وجهی نسبت به گرما پایدارند و بعد از چند ساعت در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد عفونت‌زایی خود را فقط به میزان کمی از دست می‌دهند. ویروس‌های حاوی پوشش، نسبت به گرما حساسیت بیشتری داشته و در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد عفونت‌زایی آنها به سرعت کاهش می‌یابد. عفونت زایی ویروس معمولاً در حرارت ۵۰ تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه از بین می‌رود، اگرچه موارد استثناء (مانند ویروس هپاتیت B، پولیوماویروس) وجود دارند.

ویروس‌ها را در حرارت زیر نقطهٔ انجماد می‌توان نگهداری و ذخیره نمود و برخی از ویروس‌ها را می‌توان از طریق لیوفیلیزاسیون و در شرایط خشک در حرارت ۴ درجه سانتی‌گراد یا حتی در حرارت اتاق نگهداری نمود. خاصیت عفونت‌زایی ویروس‌های حاوی پوشش بعد از اینکه به مدت طولانی در ۸۰°c- نگهداری می‌شوند، از بین می‌رود. این ویروس‌ها به انجماد و ذوب مکرر حساس می‌باشند.

پایدارنمودن ویروس‌ها به وسیله املاح

بسیاری از ویروس‌ها می‌توانند به وسیلهٔ نمک‌ها جهت مقاومت در برابر غیرفعالسازی دمایی، که در تهیهٔ واکسن‌ها پراهمیت است، پایدار شوند. واکسن فلج اطفال معمولی که ناپایدار است، به منظور اینکه توانایی ویروس واکسن حفظ گردد باید در دمای انجماد نگهداری کرد. با وجود این، با افزودن املاح به منظور پایداری ویروس در دمای اتاق حتی در حرارت‌های بالا می‌توان توانایی این واکسن را در دمای اتاق و حتی در مناطق گرمسیری تا هفته‌ها حفظ نمود.

pH

ویروس‌ها معمولاً در pH بین ۵ تا ۹ پایدارند. برخی ویروس‌ها مانند انتروویروس‌ها به شرایط اسیدی مقاوم می‌باشند. در شرایط قلیایی تمام ویروس‌ها از بین می‌روند. تغییرات pH کمتر از یک واحد ممکن است در نتایج واکنش هماگلوتیناسیون مؤثر باشد.

تشعشعات

اشعه ماوراء بنفش، اشعه X و ذراتی که انرژی زیادی دارند اسید نوکلئیک ویروس‌ها را غیرفعال می‌سازند. مقدار اشعه مورد نیاز جهت غیرفعال نمودن ویروس‌های مختلف متفاوت می‌باشد. خاصیت عفونت‌زایی ویروس به اشعه حساس است زیرا تمام محتویات ژنتیکی ویروس در تکثیر نقش دارد. ذرات ویروسی که تحت پرتو قرار گیرند و قادر به تکثیر نباشند، ممکن است بتوانند برخی اعمال اختصاصی را در سلول میزبان انجام دهند.

حساسیت به اتر

حساسیت به اتر، سبب افتراق ویروس‌های پوشش‌دار از ویروس‌های بدون پوشش می‌گردد. حساسیت به اتر در گروه‌های مختلف در جدول ۱-۲۹ نشان داده شده است.

دترجنت‌ها (پاک‌کننده‌ها)

دترجنت‌های غیریونی مانند nonidet P40 و تریتون X-100 لیپیدهای غشاء ویروسی را حل می‌کنند و پروتئین‌های ویروسی موجود در پوشش بدون تغییر ماهیت، رها می‌گردند. دترجنت‌های آنیونی (مانند سدیم دودسیل سولفات) نیز می‌توانند پوشش ویروس را حل نموده و همچنین کپسید ویروس را به پلی‌پپتیدهای جدا از هم تجزیه کنند.

فرمالدئید

فرمالدئید با اثر بر روی اسید نوکلئیک ویروس عفونت‌زایی آن را از بین می‌برد. ویروس‌های دارای ژنوم تک‌رشته‌ای نسبت به ژنوم‌های با زنجیر دو رشته‌ای به سهولت غیرفعال می‌شوند. فرمالدئید بر روی خاصیت آنتی‌ژنی پروتئین‌ها اثر مخرب کمی دارد. بنابراین اغلب برای تهیه واکسن‌های ویروسی غیرفعال استفاده می‌گردد.

غیرفعال شدن فتودینامیکی

رنگ‌های حیاتی مانند تولوئیدن بلو، قرمز خنثی و پروفلاوین به میزان متفاوتی به اسیدنوکلئیک نفوذ و متصل می‌گردند و سپس باعث غیرفعال شدن ویروس در مقابل نور مرئی می‌گردند.

آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر عوامل ضدباکتریایی

آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی و سولفونامیدها بر روی ویروس‌ها اثری ندارند. در حال حاضر، تعدادی از داروهای ضد ویروس موجود هستند (فصل ۳۰ مراجعه شود).

برخی از ضد عفونی کننده‌های خاص مانند ترکیبات آلی دارای آمونیم چهار ظرفیتی و ترکیبات آلی یددار بر روی ویروس‌ها مؤثر نیستند. غلظت کلر برای از بین‌بردن ویروس‌ها بیشتر از غلظت لازم برای کشتن باکتری‌ها می‌باشد (خصوصاً در صورت وجود پروتئین‌های خارجی). به طور مثال مقدار کلر مورد نیاز برای از بین بردن باسیل تیفوئید در مدفوع، برای ازبین‌بردن ویروس فلج اطفال موجود در مدفوع کافی نیست. الکل‌هایی مانند اتانول و ایزوپروپانول بر روی برخی از ویروس‌ها به ویژه پیکورناویروس‌ها به نسبت فاقد کارآیی می‌باشند.

روش‌های رایج غیرفعال کردن ویروس به منظور اهداف مختلف

به دلایل مختلف مانند استریل‌کردن لوازم آزمایشگاهی، ضدعفونی سطوح یا پوست، تولید واکسن‌های ویروسی غیرفعال و تهیه آب آشامیدنی سالم می‌توان ویروس‌ها را غیرفعال نمود. برای غیرفعال کردن ویروس‌ها از روش‌ها و مواد شیمیایی مختلفی استفاده می‌شود.

استریل‌کردن توسط بخار تحت فشار، حرارت خشک، اکسید اتیلن و اشعه گاما. ضد عفونی‌کردن سطوح با استفاده از هیپوکلریت سدیم، گلوتارآلدئید، فرمالدئید و اسید پراستیک. ضدعفونی‌کردن پوست با کلرهگزیدین، اتانول ۷۰ درصد و یدوفورها. برای تهیه واکسن می‌توان از فرمالدئید، بتاپروپیولاکتون، پسورالن (psoralen) همراه با پرتوهای ماوراء بنفش، یا دترجنت‌ها (واکسن‌های زیرواحدی) جهت غیرفعالسازی ویروس موجود در واکسن استفاده نمود.

مروری بر تکثیر ویروس‌ها

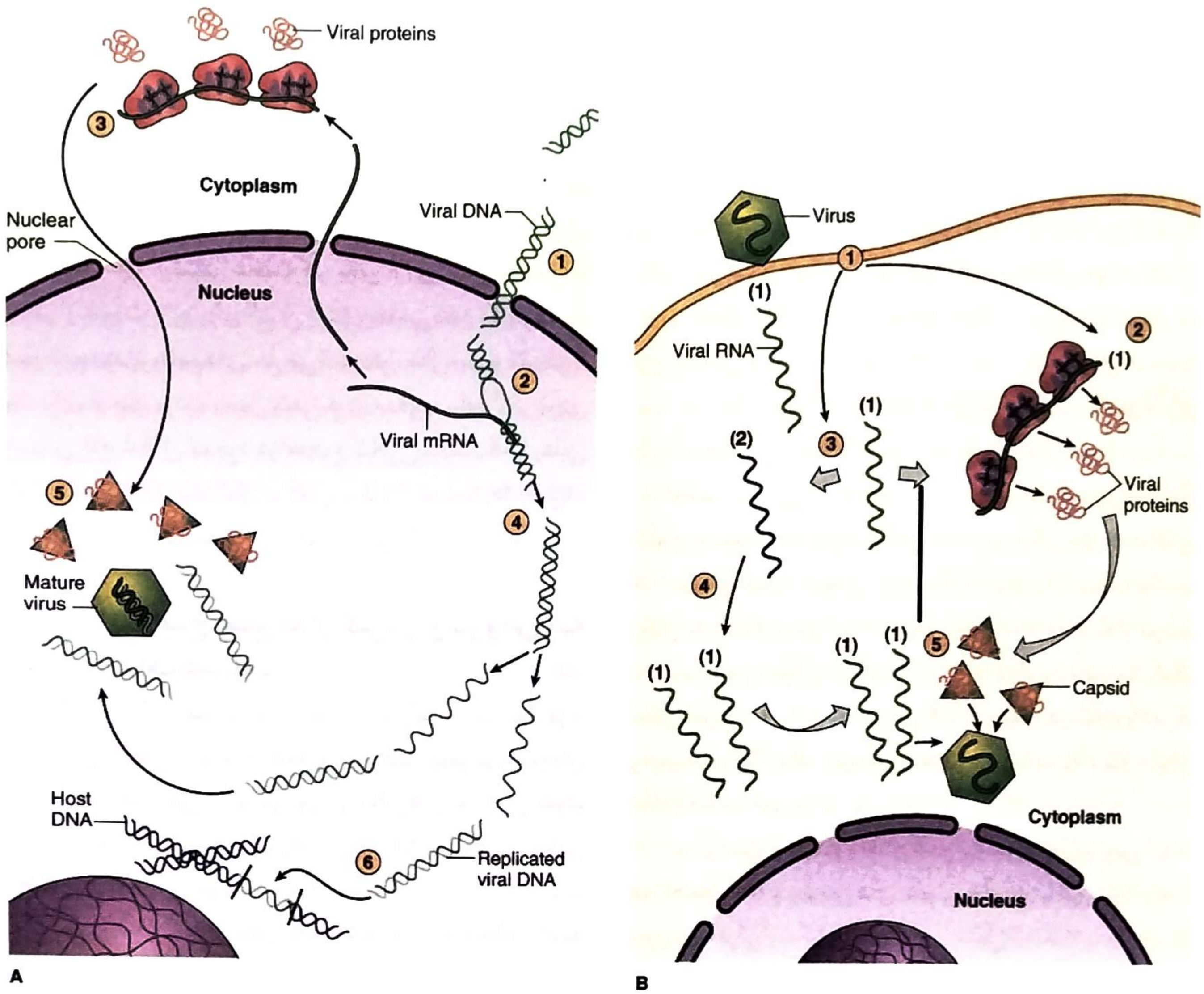
ویروس‌ها تنها قادر به تکثیر در درون سلول‌های زنده می‌باشند. سلول میزبان باید انرژی و مواد پیش‌ساز مورد نیاز برای سنتز پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک ویروس را فراهم نماید. اسید نوکلئیک ویروس حاوی تمام اطلاعات ژنتیکی لازم برای سنتز ماکرومولکول‌های اختصاصی ویروس می‌باشد.

به منظور تکثیر ویروس، باید سیستم سنتز پروتئین سلول میزبان پروتئین‌های ویروسی را تولید نماید. بنابراین، ژنوم ویروس باید توانایی تولید mRNA قابل استفاده را داشته باشد. مکانیسم‌های مختلفی شناخته شده است که RNAهای ویروس را قادر به رقابت با mRNAهای سلول جهت سنتز پروتئین‌های ویروسی به مقدار کافی می‌سازد.

ویژگی منحصر به فرد تکثیر ویروس‌ها، گسیختگی ویریون آن بلافاصله پس از واکنش با سلول میزبان و همچنین از دست رفتن عفونت‌زایی ویروس می‌باشد. این مرحله از چرخه رشد را **دوره محاق یا گرفتگی (Eclipse period)** می‌نامند. بسته به نوع ویروس و سلول میزبان مدت زمان مرحله محاق متفاوت است و با یک دوره که با تجمع سریع ذرات ویروس عفونت‌زای جدید همراه می‌باشد، ادامه می‌یابد. دوره محاق مرحله‌ای است که فعالیت سنتزی شدید است و در آن مرحله سلول میزبان شروع به سنتز مواد پروتئینی می‌نماید. در برخی موارد، هنگامی که اسید نوکلئیک ویروس وارد سلول میزبان گردید، متابولیسم سلول به سمت سنتز ذرات ویروس جدید هدایت شده و موجب تخریب سلول میزبان می‌گردد. در موارد دیگر، مراحل متابولیک سلول میزبان تغییرات زیادی نمی‌کند، و سلول هرچند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک ویروس را سنتز می‌نماید، اما به میزان زیادی صدمه نمی‌بیند.

بعد از سنتز اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌های ویروس آنها با هم تجمع یافته و ویریون‌های عفونی جدیدی را می‌سازند. تعداد ویروس عفونی تشکیل شده در هر سلول از تعداد نسبتاً کم تا بیش از ۱۰۰ هزار متغیر می‌باشد. مدت زمان مورد نیاز جهت چرخه تکثیر ویروس می‌تواند از ۶ تا ۸ ساعت (پیکورناویروس‌ها) تا بیش از ۴۰ ساعت (برخی از هرپس ویروس‌ها) تفاوت داشته باشد.

ایجاد ذرات ویروسی جدید در همهٔ عفونت‌ها حاصل نمی‌شود. **عفونت‌های مولد (Productive infections)** در **سلول‌های مجاز (Permissive)** رخ داده و ویروس عفونی تولید می‌شود. **عفونت‌های ناقص (Abortive infections)** ذرات عفونی را نمی‌توانند تولید نمایند؛ که در این حالت، ممکن است سلول **غیرمجاز** بوده و بیان ژن‌های ویروسی را حمایت نکند یا به علت فقدان برخی از ژن‌های عملکردی، ویروس عفونی ممکن است یک **ویروسی ناقص** باشد. **عفونت نهفته (Latent infection)**، ممکن است با تداوم حضور ژنوم‌های ویروسی، عدم بیان یا بیان تعداد اندکی از ژن‌های ویروس و بقای سلول میزبان آلوده شده همراه باشد. الگوی تکثیر هر ویروس ممکن است بسته به نوع سلول ویروسی آلوده شده متفاوت باشد.



شکل ۵-۲۹. مثالی از چرخه‌های رشد ویروسی. **A:** چرخهٔ رشد یک DNA ویروس دو رشته، بدون پوشش. در این حالت مراحل مختلف تکثیر سلولی در هسته رخ می‌دهد. (۱) DNA ویروسی پس از ورود به سلول میزبان پوشش خود را از دست داده و به داخل هسته وارد می‌شود. (۲) ژن‌های ویروس نسخه‌برداری می‌شوند. (۳) mRNAها در سیتوپلاسم ترجمه می‌شوند. پروتئین‌های تازه‌ساز وارد هسته می‌شوند. (۴) DNA ویروسی در هسته همانندسازی می‌کند؛ این عمل گاهی با کمک پروتئین‌های همانندسازی تازه‌ساز ویروسی انجام می‌گیرد. (۵) DNA ویروسی و پروتئین‌های ساختاری ویروسی در هسته به یکدیگر می‌پیوندند تا ایجاد ویریون‌های اولیه تازه‌ساز نمایند. (۶) در مواقع نادر، DNA ویروسی به عنوان یک اثر جانبی از عفونت ممکن است به داخل DNA سلولی وارد و ترکیب گردد. **B:** چرخه رشد یک RNA ویروس تک‌رشته، زنجیر مثبت. در این حالت چرخهٔ همانندسازی در سیتوپلاسم رخ می‌دهد. (۱) ویروس وارد سلول شده و ژنوم RNA ویروسی پوشش خود را از دست می‌دهد. (۲) این RNA به عنوان یک ژنوم تک رشته‌ای پولاریته مثبت به‌طور مستقیم ترجمه شده ایجاد پروتئین‌های ویروسی می‌نماید. (۳) کپی پولاریته – منفی از الگوی [پولاریته] مثبت ساخته می‌شود. (۴) این عمل برای تولید کپی‌های زیاد از نسخه پولاریته مثبت مورد استفاده قرار می‌گیرد. (۵) مولکول‌های RNA پلاریته – مثبت تازه‌ساز با پروتئین‌های ساختاری ویروسی به یکدیگر می‌پیوندند تا ایجاد ویریون‌های تازه‌ساز جدید نمایند.

مراحل کلی چرخه تکثیر ویروس

تکثیر ویروس‌ها در سلول میزبان به روشهای متفاوتی صورت می‌گیرد. جزئیات آن در گروه‌های مختلف متفاوت است اما در ویروس‌های مختلف طرح کلی چرخه تکثیر مشابه است. چرخه رشد یک DNA ویروس دورشته‌ای با زنجیر مثبت، RNA ویروس تک‌رشته‌ای در شکل ۵-۲۹ نشان داده شده است. در

فصل‌های بعدی، جزئیاتی در مورد گروه‌های ویروسی خاص ذکر شده است.

الف) اتصال، نفوذ و پوشش‌برداری

اولین مرحله در عفونت ویروس **اتصال** (Attachment) می‌باشد که طی آن ویروس با گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول واکنش می‌دهد. برای ویروس‌های مختلف مولکول‌های گیرنده متفاوتی وجود دارد که این رسپتورها معمولاً گلیکوپروتئینی می‌باشند. در برخی موارد، مانند پیکورناویروس‌ها، گیرنده‌ها از جنس پروتئین بوده و در برخی موارد، مانند ارتومیکسوویروس‌ها و پارامیکسوویروس‌ها، از نوع اولیگوساکارید می‌باشند. حضور یا عدم حضور گیرنده‌ها نقش تعیین کنندهٔ مهمی را در گرایش سلولی و بیماریزایی ویروس ایفا می‌نماید. تمام سلول‌های میزبان حساس، حاوی گیرنده‌های ضروری نیستند. برای مثال پولیوویروس فقط به سلول‌های سیستم عصبی مرکزی و مجرای روده پستانداران اتصال می‌یابد. هر سلولی که به یک نوع ویروس حساسیت دارد، حداقل دارای ۱۰۰ هزار گیرنده برای همان ویروس می‌باشد.

بعد از اینکه ذره ویروسی به سلول میزبان متصل گردید، وارد سلول میزبان می‌شود. این مرحله را **نفوذ** (Penetration) یا دربر گرفته‌شدن (Engulfment) می‌نامند. در بعضی از ویروس‌ها این مرحله به روش آندوسیتوز با واسطه رسپتور انجام می‌گیرد که طی این مکانیسم ویروس‌هایی که فاگوسیت شدند، وارد آندوزوم می‌گردند. همچنین مواردی از نفوذ مستقیم ذرات ویروسی به درون غشای پلاسمایی سلول مشاهده شده است. در موارد دیگر، پوشش ویریون با غشاء پلاسمایی سلول میزبان ادغام می‌شود. در این روش، یک پروتئین ادغام شوندهٔ ویروسی با گیرنده دیگری در سلول یا کمک- گیرنده واکنش می‌دهند.

پوشش‌برداری (Uncoating) همزمان یا مدت کوتاهی بعد از ورود ویروس به درون سلول رخ می‌دهد. در مرحله پوشش‌برداری اسید نوکلئیک ویروس از اجزای ساختمان خارجی ویریون به طور فیزیکی جدا می‌شود، اما قادر به انجام وظایف خود می‌باشد. ژنوم ویروس به صورت اسید نوکلئیک آزاد (پیکورناویروس) یا به صورت نوکلئوکپسید (رئوویروس) رها می‌گردد. نوکلئوکپسید معمولاً حاوی پلی‌مرازهایی است. فرآیند پوشش‌برداری ممکن است به pH اسیدی آندوزوم نیاز داشته باشد. در مرحله پوشش‌برداری عفونت‌زایی ویروس اولیه از بین می‌رود. ویروس‌ها، تنها عوامل عفونی هستند که در چرخهٔ تکثیرشان، متلاشی شدن عامل عفونت‌زا یک مرحله ضروری محسوب می‌گردد.

ب) بیان ژن‌های ویروس و سنتز اجزای آن

در چرخهٔ تکثیر ویروس، بعد از پوشش‌برداری ژنوم، مرحلهٔ سنتز ویروس رخ می‌دهد. در تکثیر ویروس، رونویسی mRNAهای اختصاصی از اسیدهای نوکلئیک ویروسی مرحله مهمی می‌باشد. سپس ویروس‌ها به منظور ترجمه mRNA از اجزای سلولی استفاده می‌نمایند. در ویروس‌های مختلف mRNA به روش‌های متفاوتی سنتز می‌شود که به ساختمان اسید نوکلئیک ویروس بستگی دارد. در جدول ۲-۲۹ روش‌های مختلف نسخه‌برداری اسیدهای نوکلئیک (ولی نه تکثیر آنها) در خانواده‌های مختلف ویروسی نشان داده شده است. برخی از ویروس‌ها (برای مثال رابدوویروس‌ها) دارای RNA پلی‌مرازهایی برای سنتز mRNA هستند که به آنها RNA پلاریته - منفی (**Negative-sense**) یا **Negative strand** می‌گویند؛ زیرا ژنوم RNA تک‌رشته‌ای آنها مکمل mRNA می‌باشد. مکمل این RNA را زنجیر مثبت (Positive sense) می‌نامند. ویروس‌های دارای زنجیر منفی باید حاوی پلی‌مراز باشند، چرا که سلول‌های یوکاریوتی فاقد آنزیم‌های ضروری جهت سنتز mRNA از یک الگوی RNA می‌باشند. به همین دلیل ویروس‌های حاوی زنجیر منفی باید حاوی RNA پلی‌مراز باشند.

تمامی ماکرومولکول‌هایی که برای ویروس اختصاصی است در هنگام تکثیر ویروس به صورت توالی‌های منظمی ساخته می‌شوند. در برخی از عفونت‌های ویروسی، به ویژه عفونت با ویروس‌های حاوی DNA دورشته‌ای، پروتئین‌های اولیه (Early protein) ویروس، به محض آلوده‌شدن سلول با ویروس، سنتز و پروتئین‌های بعدی (Late proteins) فقط در مراحل انتهایی معین بعد از آغاز سنتز DNA ویروس ساخته می‌شوند. به هنگام سنتز **محصولات دیررس**، فعالیت ژن‌های اولیه ممکن است متوقف یا ممکن است متوقف نشود. برعکس، معمولاً در ویروس‌های دارای RNA، بیشتر، اگر نه تمامی آن، اطلاعات ژنتیکی به طور همزمان بیان می‌شوند. کنترل کمّی نیز علاوه بر کنترل زمانی وجود دارد، زیرا تمام پروتئین‌های ویروس به یک میزان سنتز نمی‌شوند. پروتئین‌های اختصاصی که در ویروس وجود دارد یا microRNA ویروسی در تنظیم میزان نسخه‌برداری و ترجمه از mRNAهای ویروسی ممکن است نقش داشته باشند.

جدول ۲-۲۹. روش‌های مختلف نسخه‌برداری از اسیدهای نوکلئیک در گروه‌های متفاوت ویروسی

نوع اسید نوکلئیک ویروسی	انواع واسطه‌ای	انواع mRNA	مثال	توضیحات
DNA دورشته‌ای (مضاعف) ±	ندارد	+mRNA	اکثر DNA ویروس‌ها مانند هرپس ویروس و آدنوویروس	
DNA تک‌رشته‌ای ±	DNA دورشته‌ای ±	+mRNA	پاروویروس	
RNA دورشته‌ای ±	ندارد	+mRNA	رئوویروس	ویریون حاوی RNA پلی‌مراز است که از هر قطعه نسخه‌برداری می‌کند تا mRNA تولید کند
RNA تک‌رشته‌ای +	RNA دورشته‌ای ±	+mRNA	پیکورناویروس‌ها، توگاویروس‌ها، فلاوی‌ویروس‌ها	اسید نوکلئیک ویروسی عفونت‌زا بوده و به عنوان mRNA عمل می‌کند. در توگاویروس‌ها +mRNA کوچکتر نیز برای بعضی از پروتئین‌ها ساخته می‌شود.
RNA تک‌رشته‌ای −	ندارد	+mRNA	رابدوویروس‌ها، پارامیکسوویروس‌ها آدنومیکسوویروس‌ها	اسید نوکلئیک ویروسی عفونت‌زا نیست. ویریون حاوی RNA پلی‌مرازی است که +mRNAهای کوچکتر از ژنوم تولید می‌کند. در ارتومیکسوویروس‌ها +mRNAها از هر یک از قطعات ژنوم رونویسی می‌شوند.
RNA تک‌رشته‌ای +	−DNA و ±DNA	+mRNA	رتروویروس‌ها	ویریون حاوی ترانس‌کریپتاز معکوس است. RNA ویروسی، عفونت‌زا نیست، اما DNA مکمل که از سلول ترانسفورم شده به دست می‌آید، عفونت‌زا است.

ds = رشته مضاعف؛ ss = رشته منفرد؛ − نشان‌دهنده زنجیر منفی؛ + نشان‌دهندهٔ زنجیر مثبت؛ ± نشان‌دهنده وجود یک زنجیره منفی و یک زنجیره مثبت در مارپیچ است.

برای بررسی بیان ژن‌ها از باکتریوفاژها و ویروس‌های کوچک حیوانی به عنوان مدل مناسب می‌توان استفاده نمود. در ویروس‌های زیادی توالی کامل نوکلئوتیدی شناسایی شده است. این امر منجر به کشف ژن‌های همپوشان شده است؛ به طوری که بعضی از توالی‌های DNA این ویروس‌ها در سنتز دو پلی‌پپتید مختلف به کار رفته‌اند؛ این امر از طریق استفاده از دو الگوی متفاوت یا دو مولکول mRNA دارای یک الگوی واحد خوانش با نقاط شروع متفاوت، انجام می‌گیرد. برای اولین بار پدیدهٔ پردازش (Processing phenomenon) که آن را Splicing می‌نامند، در آدنوویروس‌ها نشان داده شد. در این پدیده، توالی‌های خاصی از DNA موجب تولید توالی هایی از mRNA می‌شوند که پروتئین‌های خاصی را کد می‌کنند و توالی‌های فاقد کد، نسخه‌برداری نمی‌شوند. اخیراً در چندین DNA ویروس (هرپس‌ویروس‌ها، پولیوما ویروس‌ها)، مشخص شده است که microRNAها کد می‌گردند؛ این RNAهای کوچک (۲۲ – نوکلئوتید) در سطح جدیدی از تنظیمات پس از ترجمه ژنی، چه به وسیلهٔ وساطت در تجزیه mRNAهای هدف یا به وسیلهٔ القای مهار ترجمهٔ آن mRNAها، فعالیت می‌نمایند.

در ویروس‌های حاوی RNA متنوع‌ترین راهبردهای بیان ژنها دیده شده است (جدول ۳-۲۹). بعضی از ویریون‌ها مانند ارتومیکسوویروس‌ها و رئوویروس‌ها پلیمرازها را حمل می‌کنند؛ و برخی ویروس‌ها پیام‌های تحت ژنومی (Subgenomic message) که گاهی از طریق Splicing تولید می‌شوند، استفاده می‌نمایند (ارتومیکسوویروس‌ها، رتروویروس‌ها)؛ و بعضی از ویروس‌ها مانند پیکورناویروس‌ها و رتروویروس‌ها نیز پیش‌سازهای پلی‌پروتئین بزرگی سنتز می‌کنند که برای تولید

جدول ۳-۲۹. مقایسه روش‌های مختلف تکثیر در چندین خانواده مهم ویروس‌های دارای RNA

خصوصیات	تقسیم‌بندی براساس RNA ژنوم[1]					
	ویروس‌های دارای زنجیر مثبت			ویروس‌های دارای زنجیر منفی		ویروس‌های دارای زنجیر مضاعف
	پیکورناویریده	توگاویریده	رتروویریده	ارتومیکسوویریده	پارامیکسوویریده و رابدوویریده	رئوویریده
ساختمان RNA ژنومی	ss	ss	ss	ss	ss	ds
پلاریته RNA ژنومی	+	+	+	−	−	
ژنوم قطعه قطعه شده	0	0	0[2]	+	0	+
عفونت‌زایی ژنوم RNA	+	+	0	0	0	0
ژنوم RNA به عنوان mRNA عمل می‌کند	+	+	+	0	0	0
ویریون در ارتباط با پلی‌مراز	0	0	+[3]	+	+	+
پیام‌های تحت ژنومی	0	+	+	+	+	+
پیش‌سازهای پلی‌پروتئین	+	+	+	0	0	0

1. واژه‌های اختصاری استفاده شده: ss = زنجیرهٔ مفرد، ds = زنجیرهٔ مضاعف، مثبت = حالتی مشابه mRNA، منفی = مکمل mRNA، + = خانواده مورد نظر دارای خصوصیات ذکر شده می‌باشد. 0 = خانواده ویروس مورد نظر دارای خصوصیات ذکر شده نمی‌باشد.

2. رتروویروس‌ها دارای ژنوم دیپلوئیدی می‌باشند (دو کپی از RNA ژنومی قطعه نشده)

3. رتروویروس‌ها دارای آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس می‌باشند (DNA پلی‌مراز وابسته به RNA).

فرآورده‌های نهایی ژن، تحت برش و پردازش قرار می‌گیرند. در HIV، برای این فعالیت پروتئاز ویروسی مورد نیاز است، که آن را قادر ساخته است تا توسط داروهای مهارکنندهٔ پروتئاز مهار شود.

در گروههای مختلف ویروسی میزان دخالت آنزیم‌های ویژه ویروسی در این مراحل متفاوت است. معمولاً از DNA و RNA پلی‌مرازها و آنزیم‌های پردازشگر سلول میزبان استفاده می‌کنند. وابستگی به اعمال سلولی در ویروس‌های بزرگ (هرپس ویروس‌ها) در مقایسه با ویروس‌های کوچک کمتر می‌باشد. به همین دلیل ویروس‌های بزرگ به دلیل داشتن هدف‌های اختصاصی بیشتر دارویی به شیمی‌درمانی ضدویروسی حساس‌ترند (به فصل ۳۰ مراجعه شود)؛ چرا که فرایندهای اختصاصی ویروس بیشتری به عنوان اهدافی برای عملکرد دارو در دسترس قرار می‌گیرند.

در ویروس‌های مختلف، محل‌های داخل سلولی که در آنها مراحل مختلف تکثیر ویروس رخ می‌دهد متفاوت است (جدول ۴-۲۹). پروتئین ویروس عمدتاً در سیتوپلاسم میزبان روی پلی‌ریبوزوم‌های ساخته شده از mRNA اختصاصی ویروس و ریبوزوم‌های سلول میزبان، تولید می‌گردد. بسیاری از پروتئین‌های ویروسی تحت تغییراتی (گلیکوزیلاسیون، آسیلاسیون، برش، و غیره) قرار می‌گیرند. ژنوم DNA ویروس معمولاً در هسته سلول تکثیر می‌شود ولی ژنوم RNA ویروس در سیتوپلاسم سلول تکثیر می‌یابد؛ با وجود این استثناهایی نیز وجود دارد.

ج) مورفوژنز و رهایی ویروس

ژنوم‌های ویروس و پلی‌پپتیدهای کپسید سنتز شده، تجمع می‌یابند تا ویروس‌های جدید تشکیل شود. درحالی‌که کپسیدهای بیست وجهی فاقد اسید نوکلئیک نیز می‌توانند تشکیل گردند، نوکلئوکپسیدهای ویروسی که تقارن مارپیچی دارند بدون RNA ویروسی ایجاد نمی‌شوند. برای رهاسازی ویروس‌های بدون پوشش از سلول هیچگونه مکانیسم خاصی وجود ندارد، سرانجام سلول‌های آلوده متلاشی شده و ذرات ویروس آزاد می‌گردند.

ویروس‌های دارای پوشش با جوانه‌زدن از غشاء سلول کامل می‌شوند. گلیکوپروتئین‌های پوششی اختصاصی ویروس در غشاء سلولی قرار می‌گیرند. سپس نوکلئوکپسیدهای ویروس از مناطقی از غشاء سلول که تغییراتی در آن ایجاد شده است، جوانه زده و بدین ترتیب، پوشش خود را کسب می‌کنند. ویروس‌های

جدول ۴-۲۹. خلاصه‌ای از چرخه تکثیر خانواده‌های مهم ویروسی

خانواده ویروسی	وجود پوشش در ویریون	مکان داخل سلولی			مدت چرخه تکثیر (ساعت)[2]
		تکثیر ژنوم	تشکیل نوکلئوکپسید[1]	کامل‌شدن ویریون	
DNA ویروس‌ها					
پاروویریده	0	N	N	N	۲۴
پولیوماویریده	0	N	N	N	۴۸
آدنوویریده	0	N	N	N	۲۵
هپادناویریده	+	N	C	M-E	۱۲-۲۴
هرپس‌ویریده	+	N	N	M	۱۵-۷۲
پاکس‌ویریده	0	C	C	C	۲۰
RNA ویروس‌ها					
پیکورناویریده	0	C	C	C	۶-۸
رئوویریده	0	C	C	C	۱۵
توگاویریده	+	C	C	M-P	۱۰-۲۴
فلاوی‌ویریده	+	C	C	M-E	۸-۱۰
رتروویریده	+	N	C	M-P	۲۴
بونیاویریده	+	C	C	M-G	۲۴
ارتومیکسوویریده	+	N	N	M-P	۱۵-۳۰
پارامیکسوویریده	+	C	C	M-P	۱۰-۴۸
رابدوویریده	+	C	C	M-P	۶-۱۰

C: سیتوپلاسم، M: غشاها، M-E: غشای شبکه اندوپلاسمی، M-G: غشای گلژی، M-P: غشای پلاسمایی و N: هسته.

1. سنتز پروتئین‌های ویروسی همیشه در سیتوپلاسم رخ می‌دهد.
2. اعدادی که برای مدت چرخه تکثیر ویروس ذکر شده تقریبی هستند، فاصله زمانی بیانگر سرعت‌های متفاوت تکثیر در اعضای مختلف خانواده‌های ویروسی می‌باشد. سلول‌های مختلف میزبان بر سرعت تکثیر ویروس مؤثر هستند.

پوشش‌دار تا زمانی که پوشش خود را کسب نکرده‌اند، خاصیت عفونت‌زدایی ندارند. بنابراین این ویریون‌ها درون سلول آلوده تجمع نمی‌یابند.

گاهی اوقات تکثیر ویروس فرآیندی ناموفق است. بدین صورت که در درون سلول ممکن است مقادیر زیادی از اجزای ویروس تجمع یافته و اجسام درون سلولی (انکلوزیونی) تشکیل دهند. به دنبال ظهور اثرات مخرب حاصل از تکثیر ویروس، پیدایش اثرات سیتوپاتیک و پیشرفت این اثرات، مرگ سلول اتفاق می‌افتد. با وجود این، در برخی موارد ویروس به سلول آسیب نمی‌رساند و به مدت طولانی در سلول باقی می‌ماند و عفونت‌های پایدار ایجاد می‌نماید (به فصل ۳۰ مراجعه شود). مکانیسم‌های اعمال شده توسط ویروس ممکن است مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptosis) را تنظیم کنند. برخی از عفونت‌های ویروسی، آپوپتوزیس زودرس را به تأخیر می‌اندازند، تا زمان کافی برای تولید زیاد ذرات ویروس جدید وجود داشته باشد. علاوه بر این، بعضی از ویروس‌ها، در مراحل انتهایی تکثیر خود به طور فعال آپوپتوزیس را تحریک می‌کنند و بدین ترتیب ذرات ویروس به سلول‌های جدید منتشر می‌گردند.

ژنتیک ویروس‌های جانوری

با استفاده از مطالعات ژنتیکی اطلاعات زیادی پیرامون فهم ساختمان و فعالیت ژنوم ویروس‌ها، محصولات ژنی آنها و نقش آنها در عفونت‌زایی و ایجاد بیماری بدست آمده است. واریانت‌های ویروسی می‌توانند به‌طور طبیعی با تغییراتی در خصوصیات بیولوژیک ایجاد شده به وسیلهٔ موتاسیون‌های

ژنتیکی بوجود آیند. شناخت تغییراتی که در خصوصیات ویروس رخ می‌دهد، از لحاظ پزشکی اهمیت زیادی برای انسان دارد. ویروس‌هایی مانند پولیوویروس و ویروس سرخک که آنتی‌ژن‌های پایدار در سطح خود دارند را می‌توان توسط واکسیناسیون کنترل کرد. عفونت‌های حاصل از ویروس‌هایی که تنوع آنتی‌ژنی دارند (مانند رینوویروس‌ها) یا آنتی‌ژن‌های آنها دائماً تغییر می‌کنند (مانند ویروس آنفلوانزا A) را نمی‌توان با واکسیناسیون کنترل نمود. برخی از عفونت‌های ویروسی مانند ویروس پاراآنفلوانزا عود مکرر دارند، یا برخی از آنها مانند رتروویروس‌ها با وجود آنتی‌بادی علیه آنها در بدن پایدار هستند که برای کنترل اینگونه عفونت‌ها بهتر است داروهای ضدویروسی استفاده گردد. بنابراین در شناخت فرآیندهای اختصاصی ویروس آنالیز ژنتیکی کمک می‌کند، تا جهت تولید داروهای ضدویروسی روش‌های مناسبی اتخاذ گردد.

اصطلاحات زیر در بحث ژنتیک اساسی هستند: **ژنوتیپ** به ساختمان ژنتیکی یک ارگانیسم گفته می‌شود. **فنوتیپ** خصوصیات قابل مشاهده ارگانیسم که توسط ژنوتیپ و با هماهنگی محیط ایجاد می‌شود. **جهش (Mutation)** تغییر قابل توارث در ژنوتیپ را می‌گویند. **ژنوم** به مجموعهٔ ژن‌های ارگانیسم گفته می‌شود. ویروس تیپ وحشی، ویروس اولیه‌ای است که ویروس‌های جهش یافته از آن بوجود آمده و با آن مقایسه می‌گردند. چون ویروس از طبیعت ایزوله می‌شود، این اصطلاح مبین خصوصیات کامل ویروس نیست. ویروس‌هایی که به تازگی از میزبان طبیعی جدا شده‌اند را **ایزوله‌های اولیه** یا **جداشده از محیط** می‌نامند.

نقشه ژنوم‌های ویروسی

تکنیک‌های دقیق و سریع بیولوژی مولکولی شناسایی فرآورده‌های ژنی ویروس و شناسایی محل آنها در ژنوم ویروس را تسهیل کرده است. معمولاً نقشه‌برداری بیوشیمیایی، ژنتیکی و فیزیکی می‌توانند با استفاده از تکنیک‌های کلاسیک انجام داد. اغلب می‌توان از روش آنالیز توالی آنها و مقایسه آنها ویروس‌های شناخته شده جهت نقشه‌برداری ژنوم ویروس‌ها، نسب‌شناسی مقایسه‌ای، و پیشگویی ویژگی‌های مهم استفاده نمود.

از آندونوکلئازهای محدودکننده، می‌توان برای شناسایی گونه‌ها یا ویروس‌هایی که جداسازی می‌شوند استفاده نمود. در این روش ابتدا DNA ویروس جدا می‌گردد. سپس تحت تأثیر آندونوکلئازهای اختصاصی قرار می‌گیرد تا توالی‌هایی که به آندونوکلئاز حساس می‌باشند، جدا شوند. براساس اندازه و میزان حرکت در روی ژل الکتروفورز قطعات جداشده را تفکیک می‌نمایند. حرکت قطعات بزرگ، توسط اثر نگهدارندهٔ ژل کند می‌شود، بنابراین بین اندازه و میزان حرکت قطعات بر روی ژل رابطه معکوسی وجود دارد.

در صورتیکه نقشه‌های ژنتیکی موجود باشد می‌توان نقشه‌های فیزیکی را با آن مقایسه کرد. فرآورده‌های ویروسی خاصی به مناطقی از ژن که توسط قطعات جدا شده به وسیله آنزیم تعیین شده‌اند را توسط این روش می‌توان به هم ربط داد. نسخه‌برداری mRNAها طی چرخهٔ همانندسازی می‌توانند به قطعات ویژه‌ای از DNA نسبت داده شوند. به منظور مطالعات عملکرد ژنی، می‌توان از موتاسیون‌زایی استفاده کرد، موتاسیون‌ها می‌توانند به مناطق مشخصی از ژنوم داده شوند.

انواع موتانت‌های ویروس

موتانت‌های کشنده شرطی (Conditional-lethal mutants)، موتانت‌هایی هستند که تحت برخی از شرایط ـ که **شرایط غیرمجاز** خوانده می‌شوند ـ (و در آن هیچ ویروس عفونت‌زایی تولید نمی‌شود) کشنده هستند، ولی تحت سایر شرایط ـ که **شرایط مجاز** خوانده می‌شوند ـ ایجاد نسل‌های طبیعی پس از خود را می‌نمایند. موتانت‌های کشنده شرطی حساس به حرارت، در حرارت پایین (مجاز) رشد می‌کنند اما در حرارت بالا (غیرمجاز) قادر به تکثیر نیستند. موتانت‌های محدود به میزبان، در یک نوع سلول (سلول مجاز) قادر به تکثیر بوده و در انواع دیگر (سلول‌های غیرمجاز) عفونت ناقص ایجاد می‌کنند. با ایجاد عفونت‌های مخلوط با مجموعه‌ای از موتانت‌ها در شرایط مجاز و غیرمجاز می‌توان اطلاعاتی در مورد مکانیسم‌های تکثیر ویروس در سطح مولکولی و عملکرد ژن به دست آورد.

ویروس‌های ناقص

ویروس ناقص یک یا چند ژن ضروری را جهت تکثیر خود ندارد. تکثیر یا کامل‌شدن چنین ویروسی به همکاری ژنوم ویروس دیگر یا ژن‌هایی از سایر ویروس‌ها نیاز دارد.

یکی از انواع ویروس ناقص فاقد بخشی از ژنوم خودی باشد (**موتانت حذفی** Deletion mutant). میزان ژنوم حذفی ممکن است از یک توالی کوتاه بازها تا مقدار زیادی از ژنوم متفاوت باشد. موتانت‌های حذفی خود به خودی ممکن است در تکثیر ویروس هم نوع خود، دخالت نمایند؛ این ذرات را **ویروس‌های ناقص مداخله‌گر** (Defective interfering virus) می‌نامند. این ذرات، قطعات اصلی ژنوم خود را از دست داده‌اند، اما پروتئین‌های

کپسید طبیعی را دارند. این ویروس‌ها برای تکثیر خود به یک ویروس عفونی هم تیپ به عنوان ویروس کمکی نیاز دارند و در تکثیر ویروس هومولوگ (هم‌تیپ) نیز دخالت می‌کنند.

برخی دیگر از ویروس‌های ناقص برای همانندسازی خود معمولاً به یک ویروس مناسب غیرهم‌تیپ نیاز دارند. برای مثال ویروس‌های ساتلیت (اقماری) مرتبط با آدنوویروس و ویروس هپاتیت D (عامل دلتا) که تنها در حضور آدنوویروس و ویروس هپاتیت B به ترتیب قادر به تکثیر می‌باشند.

نوع دیگری از ذرات ناقص **ویریون‌های کاذب** (Pseudovirions) می‌باشند که به جای ژنوم ویروسی، DNA سلول میزبان را دارند. گاهی در هنگام تکثیر ویروس، قطعاتی از اسید نوکلئیک سلول میزبان به جای اسید نوکلئیک ویروس به‌طور تصادفی وارد کپسید می‌گردد که با استفاده از میکروسکوپ الکترونی مشابه ذرات ویروس عادی بوده، اما قدرت تکثیر ندارند. از نظر تئوری ویریون‌های کاذب ممکن است توانایی انتقال اسید نوکلئیک را از سلولی به سلول دیگر داشته باشند.

رتروویروس‌های ترانسفورم کننده معمولاً ویروس‌های ناقصی هستند. در آنها بخشی از ژنوم ویروس حذف و قطعه‌ای از DNA سلول میزبان جایگزین آن گردیده است که پروتئین ترانسفورم‌کننده‌ای را کد می‌کند. مطالعه اینگونه رتروویروس‌ها کمک فراوانی به شناسایی انکوژن‌های سلولی می‌نماید (به فصل ۴۳ مراجعه شود). جهت همانندسازی، رتروویروس دیگری به عنوان کمک کننده برای رتروویروس ترانسفورم کننده مورد نیاز است.

واکنش‌های بین ویروس‌ها

هنگامی که دو یا چند ویروس وارد سلول میزبان می‌شوند، به روش‌های مختلفی با هم واکنش می‌نمایند. آنها باید خیلی شبیه هم و معمولاً از یک خانواده ویروسی باشند تا انواع میانکنش‌ها رخ دهد. واکنش ژنتیکی سبب می‌شود، ویروس‌های متفاوت از نظر ژنتیکی با والدین به وجود آیند. ویروس‌هایی که از واکنش غیرژنتیکی بوجود می‌آیند شبیه به ویروس‌های والدین خود می‌باشند.

الف) نوترکیبی (Recombination)

نوترکیبی تولید نسل جدیدی از ویروس است که دارای خصوصیات متفاوت از والدین خود می‌باشند. مکانیسم کلاسیک نوترکیبی بدین صورت است که زنجیرهای اسید نوکلئیک شکسته شده و بخشی از ژنوم یک ویروس وارد ژنوم ویروس دیگری می‌گردد. ویروس نوترکیب از نظر ژنتیکی پایدار بوده و ویروس‌های مشابه خود را به وجود می‌آورد. ویروس‌ها از نظر فرکانس نوترکیبی با هم متفاوتند. میزان نوترکیبی در ویروس‌های دارای ژنوم‌های قطعه قطعه مانند ویروس آنفلوانزا بیشتر به خاطر نوترتیبی قطعات منفرد ژنومی است و فرآیند کراس‌آور در تشکیل نوترکیب‌ها کمتر دخالت دارد (به فصل ۳۹ مراجعه شود).

ب) تکمیل رشد یکدیگر (Complementation)

به اثر متقابل فرآورده‌های ژن ویروس در سلول‌های آلوده با دو ویروس که یکی از این دو ویروس یا هر دو ناقص می‌باشند، اطلاق می‌گردد. بدین ترتیب یک یا هر دو ویروس در صورتی که تکثیر آنها در شرایط عادی میسر نیست امکان تکثیر پیدا می‌کنند. اساس واکنش این است که یکی از ویروس‌ها با تولید ماده‌ای برای ویروس دیگر که فاقد آن است به آن ویروس امکان تکثیر می‌دهد. ژنوتیپ هر دو ویروس تغییری نمی‌یابد.

ج) اختلاط فنوتیپی (Phenotypic mixing)

اختلاط فنوتیپی یک شکل خاصی از فرآیند تکمیل رشد بوده که بیانگر ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ ناهم‌تیپ می‌باشد. هنگامی که ژنوم یک ویروس به طور اتفاقی درون پروتئین‌های اختصاصی کپسید ویروس دیگری یا درون کپسیدی که دارای اجزای هر دو ویروس است قرار گیرد این حالت رخ می‌دهد. اگر ژنوم به طور کامل در پوشش پروتئین غیرهم‌تیپ قرار گیرد، مثال خوبی از **اختلاط فنوتیپی** است که پوشاندن فنوتیپی (Phenotypic masking) یا Transcapsidation می‌نامند. از نظر ژنتیکی چنین مخلوطی پایدار نیست، زیرا موجب تولید ویروس‌هایی می‌شود که ژنوتیپ آنها در کپسیدهای هم‌تیپ خود قرار گرفته‌اند.

اختلاط فنوتیپی معمولاً بین اعضای مختلف یک خانواده ویروسی رخ می‌دهد. برای تشکیل کپسید سالم پروتئین‌های کپسید مخلوط شده باید قادر به واکنش با یکدیگر باشند. با وجود این بین ویروس‌های دارای پوشش نیز اختلاط فنوتیپی اتفاق می‌افتد، که این حالت در ویروس‌های خانواده مختلف نیز ممکن است رخ دهد. چنانچه نوکلئوکپسید یک ویروس وارد پوشش اختصاصی یک ویروس دیگر شود، به این پدیده تشکیل تیپ کاذب (Pseudotype formation) می‌گویند. مثال‌های متعددی از این پدیده در بین ویروس‌های RNA تولیدکننده تومور وجود دارد (به فصل ۴۳ مراجعه شود). **نوکلئوکپسید ویروس استوماتیت وزیکولار** (Vesicular stomatitis) که

یک رابدوویروس است، تمایل غیرمعمولی به ایجاد ویروس تیپ کاذب با پوشش سایر ویروس‌های غیرهمخوان دارد.

د) تداخل (Interference)

آلودگی کشت‌های سلولی یا آلودگی حیوانات با دو ویروس مختلف اغلب مانع تکثیر ویروس دوم می‌گردد؛ این اثر را تداخل می‌نامند. تداخل در حیوانات با ایمنی اختصاصی تفاوت دارد. علاوه بر این، با تمامی ترکیبات ویروسی تداخل رخ نمی‌دهد. دو ویروس ممکن است یک سلول را آلوده نموده و عفونت ایجاد نمایند.

چندین مکانیسم برای توضیح پدیده تداخل بیان شده است که عبارتند از: (۱) یک ویروس ممکن است از طریق مهار گیرنده‌های سلول (نظیر رتروویروس و انتروویروس) یا به وسیله تخریب گیرنده‌های سطحی آن (مانند ارتومیکسوویروس) مانع جذب سطحی ویروس دیگر به سلول گردد. (۲) یک ویروس ممکن است برای کسب اجزایی از سلول که برای همانندسازی استفاده می‌شود، (مانند پلی‌مراز، فاکتور آغاز نسخه‌برداری) با ویروس دیگر رقابت کند. (۳) ویروس اولی ممکن است سلول آلوده را وادار به تولید اینترفرون نماید تا از تکثیر ویروس دوم جلوگیری نماید (فصل ۳۰ مراجعه شود).

وکتورهای ویروسی

تکنولوژی DNA نوترکیب در تولید مواد بیولوژیک، هورمون‌ها، واکسن‌ها، اینترفرون و فرآورده‌های دیگر انقلاب و امید زیادی به وجود آورده است. ژنوم‌های ویروسی با روش‌های ژنتیکی به گونه‌ای طراحی می‌شوند، تا برای تکثیر و بیان ژنهای ویروسی و سلولی استفاده شوند. تقریباً هر ویروسی را در صورتی که اعمال همانندسازی، کنترل‌های نسخه‌برداری و علایم تجمع آن شناخته شده باشد می‌توان به یک حامل تبدیل نمود. در حال حاضر DNA ویروس‌هایی مانند SV40، پاروویروس، پاپیلوماویروس گاوی، آدنوویروس، هرپس ویروس، ویروس واکسینیا و RNA ویروس‌هایی مثل پولیوویروس، ویروس سیندبیس (Sindbis) و رتروویروس به عنوان حامل استفاده می‌شوند، که البته هر کدام از آنها مزایا و معایب خاص خود را دارند.

حاملین ویروسی که در یوکاریوت‌ها بیان می‌شوند دارای عناصر تنظیمی ویروسی (پروموتورها یا افزایش دهنده‌ها) هستند که نسخه‌برداری از ژن کلون شدن مجاور هم، علایم برای ختم مؤثر آن و پلی‌آدنیله شدن نسخه‌ها و یک توالی داخلی که به وسیله اتصال‌دهنده و مکان‌های گیرنده، احاطه شده است را کنترل می‌کنند. ممکن است توالی‌هایی موجود باشد که میزان ترجمه را افزایش داده یا در نوع خاصی از سلول بر روی میزان بیان ژن اثر بگذارد. اصول تکنولوژی DNA نوترکیب در فصل ۷ شرح داده شده است. با این روش، تولید میزان فراوانی آنتی‌ژن‌های خالص جهت تهیه واکسن ویروسی میسر شده است.

تاریخچه طبیعی (اکولوژی) و روش‌های انتقال ویروس‌ها

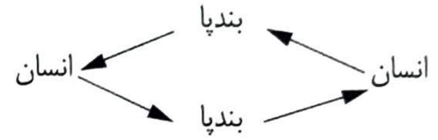
مطالعه روابط بین ارگانیسم‌های زنده و محیط اطراف آنها را اکولوژی می‌نامند. ویروس‌های مختلف در طی حیات و انتقال از یک میزبان به میزبان دیگر، از مکانیسم‌های پیچیده و دقیقی استفاده می‌نمایند. روش انتقال یک ویروس از میزبانی به میزبان دیگر با ماهیت واکنش متقابل بین ویروس و میزبان ارتباط دارد.

ویروس‌ها با روش‌های زیر منتقل می‌شوند:

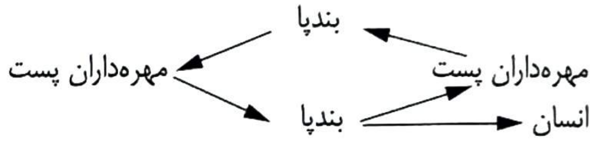
۱. انتقال از طریق مستقیم از فردی به فرد دیگر. بیشترین راه انتقال ویروس از طریق ترشحات تنفسی یا ذرات عفونی معلق در هوا (نظیر آنفلوانزا، سرخک، آبله)، تماس جنسی (هپاتیت B، ویروس هرپس سیمپلکس تیپ دو و ایدز)؛ انتقال از راه تماس دست به دهان، دست به چشم یا دهان به دهان (هرپس سیمپلکس، اپشتاین بار ویروس) و یا بر اثر انتقال خون آلوده (هپاتیت B، هپاتیت C، ایدز) می‌باشد.
۲. انتقال غیرمستقیم از طریق دهانی - مدفوعی (مانند انتروویروس‌ها، روتاویروس‌ها و هپاتیت A) یا از طریق اشیاء مانند (نورواک ویروس، رینوویروس).
۳. انتقال از طریق حیوان به حیوان، انسان به عنوان میزبان تصادفی. انتقال ممکن است از طریق گاز گرفتن (هاری) یا توسط قطرات یا آئروسل‌های آلوده موجود در محل زندگی جوندگان آلوده (آرناویروس‌ها و هانتاویروس).
۴. انتقال از طریق یک ناقل بندپا (مانند آربوویروس‌ها، توگاویروس‌ها، فلاوی‌ویروس‌ها و بونیاویروس‌ها).

انتقال ویروس‌ها توسط بندپایان (آرتروپود) حداقل به سه روش متفاوت صورت می‌گیرد:

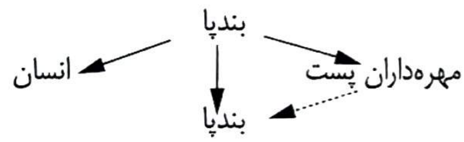
۱. **چرخه انسان - بندپا. مانند:** تب زرد شهری، دانگ یا دنگو



۲. **چرخهٔ مهره‌داران پست - بندپا که انسان به طور تصادفی مبتلا می‌گردد. مانند:** تب زرد جنگلی، آنسفالیت سنت‌لوئیس، که انسان آلوده میزبان نهایی است. این مسیر شایع‌ترین روش انتقال است.



۳. **چرخهٔ بندپا - بندپا که انسان‌ها و مهره‌داران پست به طور اتفاقی مبتلا می‌گردند. مانند:** تب کنه‌ای کلرادو، آنسفالیت Lacrosse



در این چرخه ویروس می‌تواند از راه تخم، از بندپای بالغ به نسل‌های بعدی منتقل شود. بدین ترتیب، با یا بدون دخالت یک میزبان مهره‌دار آلوده این چرخه ادامه می‌یابد.

معمولاً در مدت زمان کوتاهی بر اثر تهاجم اکثر ویروس‌ها، عفونت شدیدی با نتیجه مشخص در میزبان ایجاد می‌شود. میزبان یا تسلیم شده و می‌میرد و یا بر اثر تولید آنتی‌بادی ضدویروسی زنده می‌ماند. بدون توجه به نتایج گفته شده، بقاء ویروس فعال در بدن معمولاً کوتاه است، گرچه عفونت‌های پایدار یا مخفی مانند هپاتیت B، هرپس سیمپلکس، سیتومگالوویروس و رتروویروس که گاهی ممکن است سال‌ها یا ماه‌ها طول بکشد نیز رخ می‌دهد. در ویروس‌های مختلف رابطه بین ویروس با بندپای حامل آن متفاوت است. ویروس‌ها هیچگونه اثر بیماریزایی در بندپا نداشته و یا اثرات بسیار جزیی است و بدین ترتیب در تمام عمر فعالانه در بدن آنها باقی می‌مانند. بنابراین بندپایان به عنوان میزبان‌های دائمی و مخزن بعضی از ویروس‌ها عمل می‌نمایند.

ظهور بیماریهای جدید ویروسی

امروزه به علت تغییرات زیاد در وضعیت‌های اجتماعی، تکنولوژی و محیط، همراه با کاهش اثرات درمان‌های قبلی در کنترل بیماری‌ها، طیف بیماری‌های عفونی افزایش یافته است. به طوری که ویروس‌های جدیدی ظاهر شده‌اند و با ظهور و گسترش عوامل بیماریزا، بیماری‌هایی که تصور می‌شد کنترل گردیده‌اند، مجدداً رو به افزایش نهاده‌اند. اصطلاح بیماری‌های عفونی در حال گسترش، دلیلی بر این مدعا است.

متعاقب یکی از سه پدیده زیر بیماری‌های ویروسی ظاهر می‌شوند: شناسایی یک عامل جدید ویروسی، افزایش ناگهانی در بیماری‌هایی که عامل آن، قبلاً آندمی بوده است و تهاجم ویروس به یک گروه میزبانی جدید.

در گسترش بیماری ترکیبی از این عوامل نقش دارند. بعضی از عوامل، موجب افزایش تماس انسان با عوامل بیماریزای مخفی می‌گردند، برخی برای انتشار عفونت‌های موضعی زمینه مساعدی فراهم می‌سازند و تعداد دیگری هم در خصوصیات ویروس تغییراتی به وجود آورده یا پاسخ‌های میزبان را نسبت به عفونت تغییر می‌دهند. این عوامل شامل: (۱) تغییرات محیطی (قطع درختان جنگلی، سدسازی یا تغییر در اکوسیستم آب، سیل یا خشکسالی، قحطی) (۲) رفتار انسان‌ها (تماس جنسی، استفاده از دارو، تفریح در محیط بیرون) (۳) جمعیت و وضعیت اقتصادی اجتماعی (جنگ، فقر، رشد جمعیت و مهاجرت، نابودی شهر) (۴) مسافرت و تجارت (ساختن بزرگراه‌ها، مسافرت‌های هوایی بین‌المللی) (۵) تهیه غذا (توزیع جهانی غذا، تغییراتی در روش‌های ساخت و بسته‌بندی غذا) (۶) مراقبت‌های بهداشتی (وسایل جدید پزشکی، انتقال خون، پیوند اعضاء و بافت‌ها، داروهایی که موجب سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند، مصرف وسیع آنتی‌بیوتیک‌ها) (۷) سازگاری میکروارگانیسم‌ها (تغییراتی در قدرت تهاجم، افزایش مقاومت به داروها، عوامل همراه در بیماری‌های مزمن) (۸) معیارهای بهداشت عمومی (سیستم تخلیه نامناسب فاضلات و معیارهای پیشگیری، موانع اجرای برنامه‌های پیشگیری، نبود تعداد کافی افراد آموزش دیده).

اخیراً مواردی از ظهور عفونت‌های جدید ویروسی شامل زیکا[۱]، چیکینگونیا[۲]، ابولا، آنفلوانزای مرغی، نیپا[۳]، هانتاویروس، ویروس HIV، دانگ[۴]، وست نیل[۵]، تب دره ریفت و آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در مناطق مختلف جهان مشاهده شده است.

1- Zica
2- Chikingunya
3- Nipah
4- Dengue
5- West Nile

انتقال عفونت از حیوانات به انسان به علت **استفاده از اعضای حیوانات در پیوند** (گزنوگرافت) دیده شده است. به علت اینکه تعداد اعضای دهنده انسانی موجود جوابگوی نیاز تمام بیماران نیست، پیوند اعضای پستانداران غیرانسانی و اعضای خوک به انسان مورد توجه قرار گرفته است و نگرانی در مورد انتقال پاتوژن‌های جدید ویروسی از حیوانات دهنده اعضاء، به انسان وجود دارد.

عوامل بیوتروریسم

عوامل بیوتروریسم میکروارگانیسم‌ها یا توکسین‌هایی هستند که می‌توانند به منظور اهداف تروریستی باعث مرگ و بیماری در انسان‌ها و حیوانات گردند. چنین میکروارگانیسم‌هایی از نظر ژنتیکی اصلاح شده‌اند تا بیماریزایی آنها افزایش یابد، سبب مقاومت آنها به داروها یا واکسن‌ها گردد یا توانایی آنها را برای پخش شدن در محیط افزایش دهد.

عوامل بالقوه بیوتروریسم را براساس سهولت پخش یا انتقال از شخص به شخص، میزان مرگ و میر، توانایی ایجاد وحشت عمومی و نیازمندی به بسیج عمومی بهداشتی طبقه‌بندی می‌کنند. عوامل ویروسی با بیشترین خطر عبارتند از: آبله، تب‌های خونریزی دهندهٔ ویروسی و باکتری‌هایی با خطر بالا شامل: عوامل سیاه‌زخم، بوتولیسم، طاعون و تولارمی می‌باشند.

خلاصه فصل

- ویروس‌ها کوچک‌ترین عوامل عفونی بوده و تنها حاوی یک نوع اسید نوکلئیک (DNA یا RNA) می‌باشند.
- ویروس‌های شناسایی شده بسیار متنوع بوده، در اندازه، شکل، و محتوای ژنتیکی متفاوتند؛ برخی از انواع آنها دارای پوشش لیپیدی هستند.
- ویروس‌ها به گروه‌هایی طبقه‌بندی می‌شوند که به صورت خانواده‌های ویروسی، بر مبنای خصوصیات مشترک مانند شکل ظاهری ویریون، ساختمان ژنومی، خصوصیات پروتئین ویروسی، و راهبردهای تکثیر در نظر گرفته می‌شوند.
- ویروس‌ها پارازیت‌های درون سلولی اجباری هستند و تنها در سلول‌های زنده تکثیر می‌یابند. اسید نوکلئیک ویروسی محصولات اختصاصی ویروسی را کد کرده و سلول میزبان انرژی، پیش‌سازهای بیوشیمیایی، و ماشین بیوسنتز را فراهم می‌آورد.
- مراحل تکثیر ویروس شامل اتصال به یک سلول از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی بر روی سطح سلول، ورود به داخل سلول، پوشش‌برداری از ژنوم ویروس، بیان تنظیم‌شده نسخه‌های ویروسی، ساخت پروتئین‌های ویروسی، تکثیر اسید نوکلئیک ژنومی ویروس، ترکیب اجزای سازنده ویروس‌های تازه‌ساز، و رهاسازی ویریون‌های جدید از سلول، است. طول دورهٔ چرخه‌های همانندسازی به‌طور گسترده‌ای در میان انواع مختلف ویروس‌ها متفاوت است. این سلول‌های آلوده ممکن است کشته شوند یا ممکن است با آسیب کمی زنده باقی بمانند. تمامی عفونت‌ها منجر به تولید ویروس تازه‌ساز نمی‌گردند.
- بیماری‌های ویروسی جدید در حالت ظهور هستند که اصطلاحاً «بیماری‌های عفونی درحال ظهور» خوانده می‌شوند، چرا که عوامل جدیدی تشخیص داده می‌شوند، عوامل جدید تکامل یافته و گسترش می‌یابند، و جمعیت‌های میزبانی جدیدی آلوده می‌شوند.
- برخی از ویروس‌ها عوامل بالقوه بیوتروریستی هستند که بخاطر سهولت در انتقال به میزبان و میزان مرگ و میر ایجاد شده توسط آنهاست.

سؤالات مروری

۱ - برخی ویروس‌ها دارای ویژگی تقارن مارپیچی در نوکلئوکپسید ویروس می‌باشند. دربارهٔ ویروس‌هایی که تقارن مارپیچی دارند، کدام گزینه صحیح‌تر است؟

(A) تمام ویروس‌های حاوی پوشش که تقارن مارپیچی دارند در یک خانواده ویروسی قرار می‌گیرند.

(B) در ویروس‌هایی که حاوی DNA هستند عمدتاً نوکلئوکپسید مارپیچی مشاهده می‌شوند.

(C) تمام ویروس‌های انسانی حاوی نوکلئوکپسید مارپیچی دارای پوشش می‌باشند.

(D) ذرات مارپیچی توخالی فاقد اسید نوکلئیک به میزان زیادی توسط سلول‌های آلوده تولید می‌شوند.

۲ - سلول‌های آلوده به ویروس، اغلب دچار تغییرات سیتوپاتیک در شکل خود می‌شوند، کدام یک از جملات زیر درباره تغییرات سیتوپاتیک که توسط ویروس‌ها ایجاد می‌گردد، صحیح‌تر است؟

(A) نشانه بارز ویروس آلوده کننده می‌باشند.

(B) به ندرت با مرگ سلولی همراه می‌شوند.

(C) ممکن است سلول‌های غول‌پیکر ایجاد نمایند.

(D) فقط با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده‌اند.

۳ - معمولاً در اثر واکنش ویروس با گیرنده‌های سطحی سلول‌ها عفونت ویروسی آغاز می‌شود، کدام یک از گزینه‌های زیر در خصوص گیرنده‌های سلولی برای ویروس‌ها صحیح است؟

(A) گیرنده‌های سلولی هیچ نقشی در رابطه با ویروس‌ها ایفاء نمی‌کنند.

(B) ویروس‌هایی که در یک خانواده معین قرار می‌گیرند از گیرنده‌های ویروسی یکسانی استفاده می‌نمایند.

(C) در یک میزبان حساس، تمام سلول‌ها گیرنده‌های ویروسی را در سطح خود بیان می‌کنند.

(D) موفقیت ویروس در آلوده‌نمودن یک سلول مستلزم تعامل با بیش از یک نوع گیرنده می‌باشد.

۴ - کدام یک از روش‌های زیر برای تعیین تیتر آلوده کننده ویروس مفید می‌باشد؟

(A) آزمایش پلاک در سلول‌های پستانداران

(B) میکروسکوپ الکترونی (C) هماگلوتیناسیون

(D) واکنش زنجیرهٔ پلی‌مراز (E) ایمونواسی آنزیمی

۵ - کدام از جملات زیر، در مورد اسید نوکلئیک ویروسی صحیح است؟

(A) ویروس‌ها حاوی RNA و DNA می‌باشند.

(B) برخی از ویروس‌ها بیش از یک ژنوم قطعه‌قطعه شده دارند.

(C) اسید نوکلئیک خالص هر ویروس معمولاً عفونت‌زاست.

(D) در ویروس‌های گوناگون شناخته شده انسانی اندازهٔ ویروس‌ها مشابه است.

۶ - دو نوع پولیوویروس جهش یافته که یکی از آنها (MutX) و جهشی در ژن X و دیگری (MutY) جهشی در ژن Y دارد ایزوله شده‌اند. اگر سلول‌ها فقط با یک نوع از این موتانت آلوده شوند ویروسی تولید نمی‌شود. اگر سلول همزمان با هر دو نوع موتانت MutX و MutY آلوده شود، کدام یک از حالت‌های زیر رخ خواهد داد؟

(A) ممکن است نوترتیبی قطعات ژنومی رخ دهد و منجر به‌ایجاد ویروس‌های وحشی زنده گردد.

(B) ژنوم‌ها ممکن است نسخه‌برداری معکوس شوند تا DNA و ویروس‌های MutX و MutY تولید شود.

(C) فرآورده‌های ژن‌های موتانت ممکن است یکدیگر را تکمیل نموده و هم ویروس MutX و هم MutY تولید شود.

(D) سلول‌ها در فرکانس بالا ترانسفورم خواهند شد، همان طوری که توسط موتانت‌های پولیوویروس از بین نمی‌روند.

۷ - کدام از ویروس‌های زیر حاوی ژنوم‌های RNA می‌باشد که در شکل خالص هم قابلیت عفونت‌زایی دارد؟

(A) ویروس آنفلوانزا (B) پولیوویروس

(C) پاپیلوماویروس

(D) ویروس سرخک (E) روتاویروس

۸ - کدام یک از گروه‌های ویروسی زیر عفونت‌های نهفته ایجاد می‌کنند؟

(A) پاکس‌ویروس‌ها (B) فیلوویروس‌ها

(C) هرپس ویروس‌ها

(D) ویروس‌های آنفلوانزا (E) کالیسی‌ویروس‌ها

۹ - برخی ویروس‌ها حاوی رمز یک RNA پلی‌مراز وابسته به RNA هستند. کدام یک از جملات زیر، دربارهٔ RNA پلیمرازهای ویروسی صحیح می‌باشد؟

(A) تمام ویروس‌های حاوی RNA، مولکول‌های RNA پلی‌مراز را دارند زیرا برای شروع چرخه بعدی عفونت‌زایی حضور این مولکول‌ها لازم می‌باشند.

(B) آنتی‌بادی‌های ضدRNA پلیمراز ویروسی، باعث خنثی‌سازی عفونت‌زایی ویروس می‌گردد.

(C) ویروس‌های RNA زنجیر منفی، RNA پلیمراز وابسته‌به RNA خودشان را فراهم می‌کنند زیرا سلول‌های یوکاریوت چنین آنزیم‌هایی ندارند.

(D) پروتئین RNA پلیمراز ویروسی به عنوان پروتئین ساختاری مرکزی در ذره ویروس عمل می‌نماید.

۱۰ - کدام‌یک از عبارات زیر در مورد مورفولوژی ویروس صحیح می‌باشد؟

(A) همه RNA ویروس‌ها ساختار کروی دارند.

(B) برخی ویروس‌ها دارای فلاژل می‌باشند.

(C) برخی ویروس‌های دارای ژنوم DNA حاوی هسته ابتدایی می‌باشند.

(D) پروتئین‌های سطحی ویروس، ژنوم ویروس را از [اثر] نوکلئازها محافظت می‌نماید.

(E) نوکلئوکپسیدهای مارپیچی در ویروس‌های دارای DNA تک‌رشته‌ای یافت می‌شود.

۱۱- بیشتر ویروس‌ها می‌توانند در آزمایشگاه رشد کنند. کدام‌یک از عبارات زیر در مورد تکثیر ویروس‌ها صحیح نمی‌باشد؟

(A) برخی ویروس‌ها در محیط فاقد سلول می‌توانند تکثیر کنند.

(B) برخی ویروس‌های پستانداران می‌توانند در تخم‌مرغ تکثیر شوند.

(C) برخی ویروس‌ها با رنج میزبانی وسیع می‌توانند در بیشتر سلول‌ها تکثیر شوند.
(D) برخی ویروس‌های انسانی می‌توانند در موش تکثیر شوند.
(E) در اکثر ترکیبات ویروسی، نسبت ذره به واحد عفونی، بزرگتر از یک است.

۱۲- عفونت‌های آزمایشگاهی زمانی که کار کردن با ویروس‌ها در شرایط آزمایشگاهی با ایمنی مناسب صورت نگیرد، می‌تواند کسب شود. کدام‌یک از موارد زیر شرایط ایمنی مناسبی نمی‌باشد؟
(A) استفاده از هودهای دارای حفاظت بیولوژیک
(B) استفاده از روپوش و دستکش آزمایشگاهی
(C) اجتناب از پیپت نمودن با دهان
(D) تخلیه مواد زاید آزمایشگاهی در سینک آزمایشگاه
(E) اجتناب از خوردن و آشامیدن در آزمایشگاه

۱۳ - ویروس‌های کوچک در دامنهٔ اندازه‌ای کدامیک از موارد ذیل هستند؟
(A) گونه‌های استافیلوکوکوس
(B) گلوبولین سرمی (C) گلبول‌های قرمز خون
(D) ریبوزوم‌های یوکاریوتی (E) میتوکندری

۱۴ - کدامیک از موارد ذیل عامل مهم دخیل در پدیدهٔ ظهور بیماری‌های ویروسی محسوب نمی‌شود؟
(A) مسافرت هوایی بین‌المللی
(B) مقاومت آنتی‌بیوتیکی (C) قطع درختان جنگلی
(D) جنگ (E) پیوند بافت و اندام

۱۵ - آربوویروس‌ها به چندین خانواده ویروسی طبقه‌بندی میشوند ولی توأم با یکدیگر براساس کدام خصوصیات مشترک زیر گروه‌بندی می‌شوند؟
(A) تنها در انسان‌ها تکثیر می‌یابند.
(B) حاوی DNA و RNA می‌باشند.
(C) توسط ناقلین منتقل می‌شوند.
(D) ایجاد تب‌های هموراژیک می‌نمایند.
(E) ایجاد آنسفالیت می‌کنند.

پاسخ‌ها

۱ - C	۲ - C	۳ - D	۴ - A	۵ - B
۶ - C	۷ - B	۸ - C	۹ - C	۱۰- D
۱۱- A	۱۲- D	۱۳- D	۱۴- B	۱۵- C

فصل

۳۰ بیماری‌زایی و کنترل بیماری‌های ویروسی

اصول بیماری‌های ویروسی

معمولاً فرآیند اصلی در عفونت ویروسی چگونگی چرخه تکثیر ویروس به صورت ناقص یا کامل در سلول میزبان می‌باشد. پاسخی که سلول میزبان به عفونت ایجاد می‌کند ممکن است به صورت آسیب سلولی، همراه با مرگ سلولی تا هیپرپلازی یا سرطان باشد و گاهی هیچگونه علایم آشکاری از عفونت مشاهده نمی‌شود.

ظهور **بیماری ویروسی** در اثر آسیب ویروس به بدن میزبان ایجاد می‌شود. عفونت‌های ویروسی که در بدن میزبان نمی‌توانند علایم بیماری ایجاد نمایند، بیماری غیرآشکار یا بدون علایم مشخص بالینی (Subclinical) می‌نامند (شکل ۱-۳۰).

نکات مهمی که در بیماری‌های ویروسی باید توجه نمود شامل: (۱) تعداد زیادی از عفونت‌های ویروسی علایم مشخص بیماری نشان نمی‌دهند. (۲) ویروس‌های گوناگون بیماری مشابهی می‌توانند ایجاد کنند. (۳) ویروس‌های مشابه ممکن است بیماری‌های مختلفی را ایجاد نمایند. (۴) نتیجه [عفونت با] هر مورد خاص، به واسطهٔ هر دو فاکتور ویروسی و میزبانی تعیین می‌شود و تحت تأثیر خصوصیات محیطی و ژنتیکی هر یک می‌باشد.

پاتوژنز (بیماریزایی) ویروسی، فرایندی است که زمانی اتفاق می‌افتد که یک ویروس یک سلول را آلوده کن و ایجاد تغییرات سلولی نماید. پاتوژنز بیماری مجموع حوادث در طی عفونت می‌باشد که منجر به تظاهرات بیماری در میزبان می‌گردد. یک ویروس هنگامی برای میزبان بیماریزاست که میزبان را آلوده کرده و علایم بیماری را ایجاد نماید. هنگامی که نژاد خاصی از ویروس در میزبان خود علایم کلینیکی شدیدی ایجاد نماید، این نژاد را **بیماریزا** (**Virulent**) می‌نامند. خاصیت بیماریزایی ویروس در حیوانات باخاصیت آسیب سلولی آن در محیط کشت سلولی نباید اشتباه شود، زیرا ویروس‌هایی که خاصیت سلول‌کشی قوی در محیط آزمایشگاهی دارند، ممکن است در بدن بی‌ضرر باشند و برعکس ویروس‌های غیرکشنده سلولی بیماری شدیدی ممکن است ایجاد کنند.

در جدول ۱-۳۰ خصوصیات مهم دو گروه عمومی از بیماری‌های حاد ویروسی (موضعی و سیستمیک) مقایسه شده است.

پاتوژنز (مکانیسم بیماریزایی) بیماری‌های ویروسی

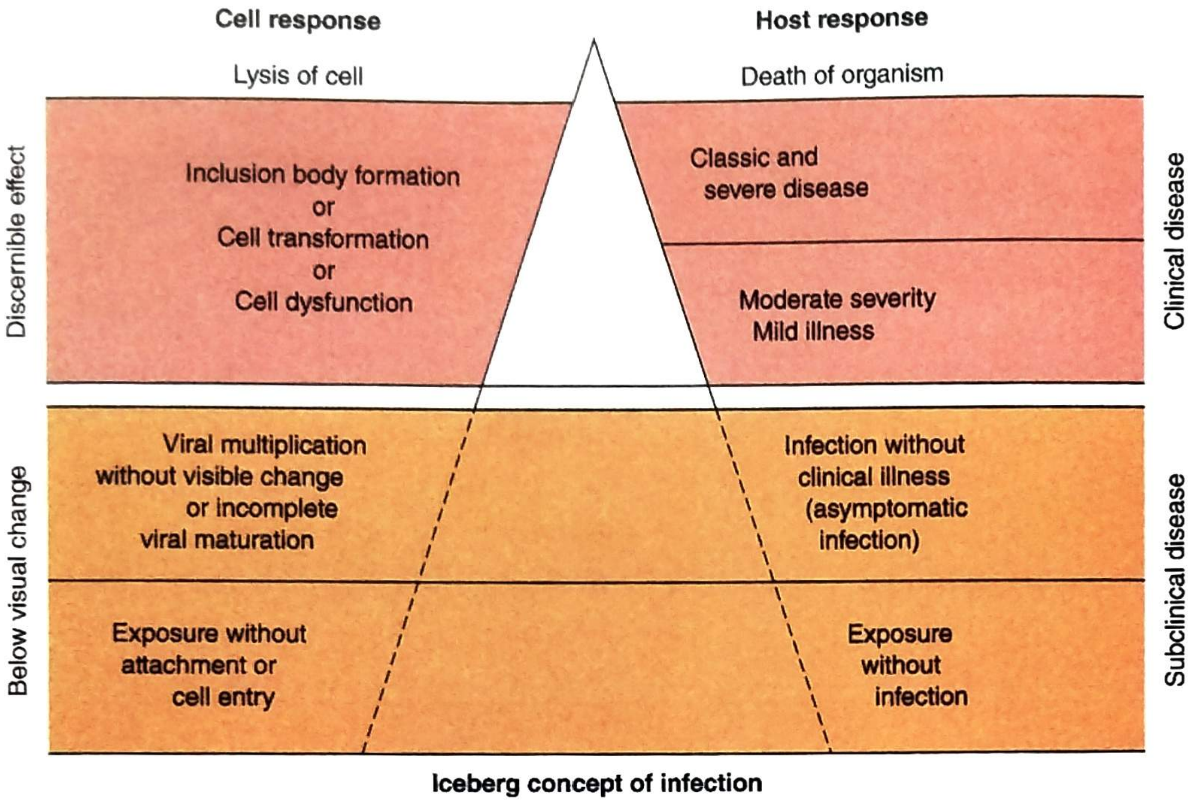
برای اینکه ویروس در میزبان ایجاد بیماری کند باید بتواند وارد میزبان شود، به سلول‌های حساس برخورد نموده، در آن‌ها تکثیر نماید و آسیب سلولی ایجاد کند. فهم مکانیسم‌های پاتوژنز ویروسی در سطح مولکولی، نیازمند طراحی تکنیک‌های ضد ویروسی مؤثر می‌باشد. بیشتر اطلاعات در مورد پاتوژنز ویروسی براساس مدل‌های کشت سلولی حیوانی است، زیرا مطالعه و دستکاری این سیستم‌ها آسان‌تر می‌باشد.

مراحل پاتوژنز بیماری‌های ویروسی

مراحل اختصاصی که در پاتوژنز ویروس نقش دارند شامل: **ورود ویروس** به میزبان، **تکثیر اولیه**، **انتشار**، **آسیب سلولی**، **پاسخ ایمنی میزبان**، **نابودی ویروس‌ها** یا **برقراری عفونت پایدار** و **پخش ویروس** به محیط و **انتقال آن به میزبان** جدید می‌باشد.

الف) ورود و تکثیر اولیه ویروس

اغلب عفونت‌های ویروسی زمانی آغاز می‌گردند که ویروس‌ها بتواند به سلول‌های سطحی بدن مانند پوست، مجرای تنفسی، مجرای گوارشی، مجرای ادراری تناسلی یا ملتحمه چشم متصل



شکل ۱–۳۰. انواع پاسخ‌های سلولی و میزبانی به عفونت ویروسی

و وارد آن سلولها شود. اکثر ویروس‌ها از طریق مخاط مجاری تنفسی و گوارشی وارد بدن میزبان می‌شوند (جدول ۲–۳۰). به هر حال برخی از ویروس‌ها می‌توانند از طریق سوزن آلوده (ویروس هپاتیت B و هپاتیت C، ویروس ایدز)، از طریق انتقال خون یا نیش حشرات ناقل (آربوویروس‌ها) وارد جریان خون می‌شوند.

پس از ورود، اسید نوکلئیک ویروسی و پروتئین‌های مرتبط با ویریون با ماکرومولکول‌های سلولی میانکنش می‌دهند تا در نهایت ایجاد ویریون‌های جدیدی نمایند که از سلول میزبان توسط لیز سلولی یا جوانه‌زدن رها شوند. مکانیسم‌های اختصاصی همانندسازی ویروس بسیار متغیر بوده و می‌تواند بسته به وجود یک یا چند مرحلهٔ حد واسطه تکثیر کاملاً پیچیده باشد. ویریون‌های رها شده سپس قادر به اتصال و آلوده‌سازی سلول‌های دیگر در مجاورت نزدیک خود هستند و ایجاد توسعهٔ موضعی عفونت می‌گردند.

ب) انتشار ویروس و گرایش سلولی

برخی از ویروس‌ها، مانند ویروس‌های آنفلوانزا (عفونت‌های تنفسی) و نوروویروس‌ها (عفونت‌های گوارشی)، بیماری را در محل ورود به وجود می‌آورند و معمولاً آن را به طور سیستمیک

جدول ۱–۳۰. اشکال مهم بیماری‌های حاد ویروسی

	عفونت موضعی	عفونت سیستمیک
مثالی از بیماری خاص	تنفسی (رینوویروس)	سرخک
محل پاتولوژی	مکان ورودی	مکانی دورتر از محل ورود
دوره کمون	نسبتاً کوتاه	نسبتاً طولانی
ویرمی	وجود ندارد	وجود دارد
مدت ایمنی	متغیر – ممکن است کوتاه باشد	معمولاً در تمام طول عمر
نقش آنتی‌بادی ترشحی (IgA) در مقاومت	معمولاً مهم است	معمولاً مهم نیست

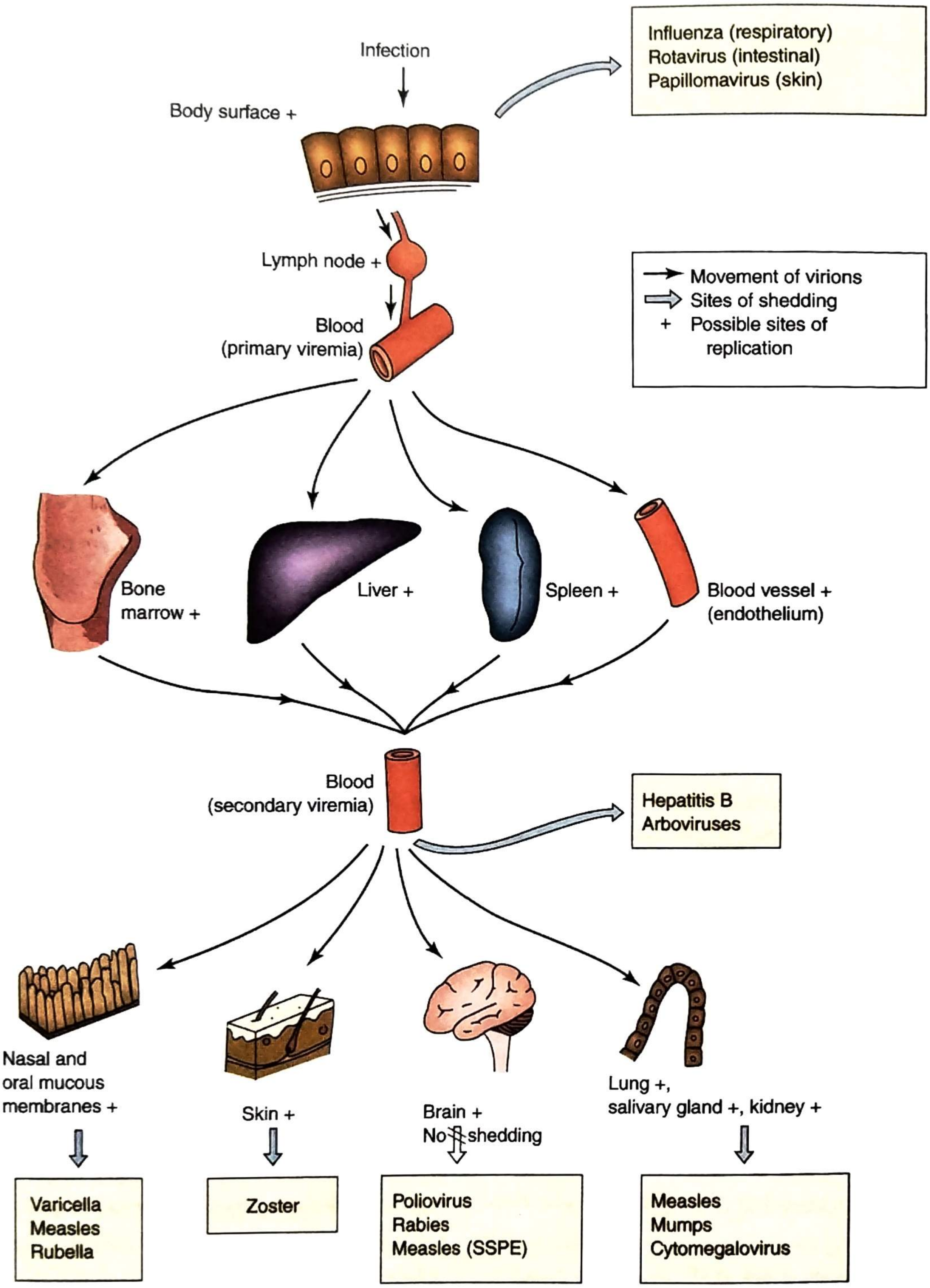
منتشر نمی‌سازند. دیگر ویروس‌ها می‌توانند بیماری را به مکان‌های دور منتشر کرده (مانند سیتومگالوویروس [CMV]، HIV، ویروس هاری) و ایجاد تظاهرات بیماری بیشتری می‌نمایند (شکل ۲–۳۰).

ویروس‌ها از طریق مکانیسم‌های متفاوتی منتشر می‌گردند، اما شایع‌ترین راه انتشار از طریق جریان خون یا لنف می‌باشد. به

جدول ۲-۳۰. راه‌های شایع انتقال عفونت‌های ویروسی

مسیر ورودی	گروه ویروس	ایجاد علایم موضعی در مدخل ورودی	ایجاد عفونت‌های سیستمیک به همراه بیماری‌های خاص عضو
مجاری تنفسی	پاروویروس		B19
	آدنوویروس	اکثر انواع آن	
	هرپس ویروس	ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس اپشتاین بار	ویروس واریسلا- زوستر
	پاکس‌ویروس		ویروس آبله
	پیکورناویروس	رینوویروس‌ها	بعضی از انتروویروس‌ها
	توگاویروس		ویروس سرخجه
	ارتومیکسوویروس	ویروس آنفلوانزا	
	پارامیکسوویروس	ویروس‌های پاراآنفلوانزا، ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی	ویروس اوریون، ویروس سرخک
	کوروناویروس	اکثر گونه‌ها	
دهان، مجرای گوارش	آدنوویروس	تیپ ۴۰ و ۴۱	
	کلسی‌ویروس	نوروویروس	
	هرپس ویروس	ویروس اپشتاین بار، ویروس هرپس سیمپلکس	سیتومگالوویروس
	پیکورناویروس		برخی از انتروویروس‌ها شامل ویروس پولیو و ویروس هپاتیت A
	رئوویروس	روتاویروس‌ها	
پوست			
ضربه خفیف	پاپیلوماویروس‌ها	اکثر تیپ‌ها	
	هرپس ویروس	ویروس هرپس سیمپلکس	
	پاکس‌ویروس	ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم	
تلقیح	هرپس ویروس		ویروس اپشتاین بار، سیتومگالوویروس
	هپادناویروس		ویروس هپاتیت B
	رتروویروس		ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV)
گازگرفتن	رابدوویروس		ویروس هاری
	توگاویروس		بسیاری از گونه‌ها شامل ویروس آنسفالیت اسبی شرقی
	فلاوی‌ویروس		تعداد زیادی از گونه‌ها شامل ویروس تب زرد

حضور ویروس در خون **ویرمی** (Viremia) می‌گویند. ویریون‌ها ممکن است در پلاسما به صورت آزاد وجود داشته باشند (مانند انتروویروس‌ها و توگاویروس‌ها) یا با انواع خاصی از سلول‌ها در ارتباط باشند (مانند ویروس سرخک) (جدول ۳-۳۰). برخی از ویروس‌ها، حتی قادر به تکثیر در درون آن سلول‌ها می‌باشند. (به عنوان مثال، ویروس اپشتین بار [EBV] لنفوتروپیک است و می‌تواند زمانی که منتشر شود در میان گلبول‌های سفید خون تکثیر نماید). برخی از ویروس‌ها در طول آکسون‌های عصبی مهاجرت می‌نمایند تا در درون میزبان منتشر شوند (به عنوان مثال، ویروس هاری مهاجرت کرده به مغز



شکل ۲-۳۰. مکانیسم‌هایی که ویروس در بدن انسان به هنگام عفونت‌های ویروسی منتشر می‌گردد. + نشان‌دهندهٔ مکان احتمالی تکثیر ویروس. فلش‌های بزرگ نشان‌دهندهٔ مکان‌های پخش ویروس در محیط می‌باشد که به همراه مواردی از بیماری‌ها که مسیر دفع ویروس در آنها مهم است، می‌باشد. ویروس هپاتیت B از طریق انتقال خون و برخی از عفونت‌های آربوویروسی از طریق نیش پشه انتقال می‌یابند.

جدول ۳-۳۰. ویروس‌هایی که از طریق جریان خون منتقل می‌شوند.

نوع سلول مربوطه	مثال‌ها	
	ویروس‌های دارای DNA	ویروس‌های دارای RNA
لنفوسیت‌ها	ویروس اپشتاین بار، سیتومگالوویروس، ویروس هپاتیت B، ویروس JC، ویروس BK	ویروس‌های اوریون، سرخک، سرخجه، ویروس نقص ایمنی انسان
مونوسیت‌ها - ماکروفاژها	سیتومگالوویروس	پولیوویروس، ویروس نقص ایمنی انسان و سرخک
نوتروفیل‌ها		
گلبول‌های قرمز	پاروویروس B19	ویروس تب کنه‌ای کلرادو
هیچکدام (ویروس در پلاسما آزاد است)		توگاویروس، پیکورناویروس

می‌رسد، هرپس سیمپلکس ویروس [HSV] به گانگلیا مهاجرت می‌کند تا ایجاد یک عفونت مخفی نماید).

ویروس‌ها تمایل به تظاهر گرایش به نوع- سلول و بافت ویژه، یا **تروپیسم ویروسی**، دارند. تروپیسم، الگوی بیماری سیستمیک ایجاد شده طی یک عفونت ویروسی را معین می‌سازد. به عنوان مثال، ویروس هپاتیت B دارای گرایش به هپاتوسیت‌های کبدی است، و هپاتیت بیماری اولیه‌ای است که به وسیلهٔ این ویروس ایجاد می‌گردد.

تروپیسم سلولی و بافتی حاصله از یک ویروس معمولاً منعکس کنندهٔ حضور **گیرنده‌های اختصاصی در سطح سلول** برای آن ویروس می‌باشد. گیرنده‌هایی که در سطح سلول وجود دارند با قسمت خاصی از سطح ویروس (کپسید یا پوشش) واکنش می‌دهند و سپس عفونت را شروع می‌کنند. گیرنده‌های سلولی ممکن است اجزایی از سلول باشند که در متابولیسم طبیعی سلول دخالت می‌کنند و گاهی نیز به ویروس خاصی تمایل دارند. شناسایی گیرنده‌های سلولی اختصاصی برای برخی ویروس‌ها مشخص است اما در بسیاری از موارد [نیز] نامشخص می‌باشد.

میزان بیان گیرنده‌های سطح سلولی و تغییرات پس از ترجمه، بر روی توانایی ویروس در آلوده‌سازی انواع مختلف سلول‌ها مؤثر است. به عنوان مثال، ویروس آنفلوانزا برای برش هماگلوتینین کد شده به وسیلهٔ ویروس جهت قادرسازی آن به آلوده‌کردن سلول‌های جدید به پروتئازهای سلولی نیاز دارد، و محتاج بیان یک آنزیم گلیکولیتیک (نورامینیداز) جهت رهاسازی ویریون‌های تازه شکل گرفته می‌باشد. در بافت‌هایی که این پروتئین‌های مورد نیاز را بیان نمی‌کنند، چرخه‌های تکثیر متعدد همانندسازی ویروس رخ نخواهد داد.

ج) آسیب سلولی و بیماری کلینیکی

نابودی سلول‌های آلوده به ویروس در بافت‌های هدف و تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از آن، در بروز علایم کلینیکی بیماری مهم می‌باشد. برخی از بافت‌ها مانند اپی‌تلیوم روده به سرعت بازسازی شده و بهتر از بافت‌های دیگر مانند مغز توانایی تحمل آسیب حاصل را دارند. در برخی موارد، تظاهرات بالینی به صورت اثرات غیرکشندهٔ ویروس بر روی سلول مانند از دست‌دادن قدرت تولید هورمون ظاهر می‌شود. در نتیجه یک سری وقایع پیچیده علائم بالینی بیماری عفونت ویروسی ایجاد می‌شود. عواملی که در شدت بیماری مؤثرند، هنوز ناشناخته هستند. علایم عمومی مربوط به برخی از عفونت‌های ویروسی مانند بی‌قراری و بی‌اشتهایی ممکن است ناشی از پاسخ‌های میزبانی مانند تولید سایتوکاین باشد. بیماری بالینی شاخص حساس برای عفونت ویروسی نمی‌باشد. عفونت‌های مخفی ویروسی نیز بسیار شایع هستند.

د) بهبودی از عفونت

میزبان بعد از ابتلا به عفونت ویروسی یا بهبود یافته، ایجاد عفونت مزمن کرده و یا می‌میرد. مکانیسم‌هایی که در بهبودی میزبان نقش دارند شامل: هر دو ایمنی ذاتی و اکتسابی. اینترفرون و سایر سایتوکاین‌ها، ایمنی هومورال و سلولی و احتمالا سایر عوامل دفاع میزبان در [بهبودی میزبان] نقش دارند.

اهمیت عوامل میزبانی که در غلبه بر عفونت‌های ویروسی مؤثر است در حادثه‌ای که در سال ۱۹۴۰ رخ داد نشان داده شده است. در آن سال، ۴۵ هزار نفر از کارکنان ارتش توسط واکسن ویروس تب زرد که با ویروس هپاتیت B آلوده بود، به ویروس هپاتیت B آلوده گردیدند. اگرچه تنها در ۲ درصد این افراد (۹۱۴

مورد) علایم بالینی هپاتیت رخ داد و از این افراد، فقط ۴ درصد بیماری شدید نشان دادند. اساس ژنتیکی حساسیت میزبانی نسبت به بیشتر عفونت‌ها هنوز شناخته نشده است.

در عفونت‌های حاد بهبودی معمولاً با حذف ویروس از بدن و تولید آنتی‌بادی اختصاصی ویروسی همراه می‌باشد. ایجاد یک عفونت مزمن مستلزم تلاقی پیچیده بین ویروس و فاکتورهای ایمنی میزبان است، و ممکن است که ویروس وارد یک دورهٔ مخفی طولانی مدت شده، یا نهایتاً دوباره فعال شده و ماه‌ها یا سال‌ها بعد ایجاد بیماری نماید.

هـ) پخش ویروس به محیط اطراف

آخرین مرحله در پاتوژنز عفونت ویروسی، پخش ویروس به محیط اطراف است. این مرحله که جهت پایداری عفونت ویروسی در جامعهٔ میزبان ضروری می‌باشد. ویروس معمولاً از همان راهی که وارد بدن شده، به بیرون انتشار می‌یابد (شکل ۲-۳۰). در مراحل مختلف بیماری، ویروس به محیط اطراف منتشر می‌گردد که به نوع ویروس بستگی دارد. این امر نشان‌دهندهٔ مدتی است که فرد می‌تواند محیط را آلوده سازد. در برخی بیماری‌های ویروسی مانند هاری، انسان میزبان نهایی است و ویروس به محیط اطراف منتشر نمی‌گردد. دو مثال از این روند بیماریزایی که به وسیلهٔ عفونت‌های ویروسی ایجاد می‌گردد در شکل ۳-۳۰ نشان داده شده است.

پاسخ ایمنی میزبان

نتیجه عفونت‌های ویروسی، منعکس کننده میانکنش بین فاکتورهای میزبانی و ویروسی می‌باشد. مکانیسم‌های دفاع غیراختصاصی میزبان معمولاً بلافاصله بعد از عفونت ویروسی تحریک می‌شوند. بارزترین پاسخ‌های ایمنی ذاتی، **القاء تولید اینترفرون‌ها** است (به بحث بعدی مراجعه شود). این پاسخ‌ها سبب می‌شوند تا زمانی که ایمنی اختصاصی هومورال یا سلولی فعال نشده، رشد ویروس مهار شود.

الف) پاسخ ایمنی ذاتی

پاسخ ایمنی ذاتی به میزان زیادی توسط IFNها وساطت می‌گردد، که پروتئین‌های کد شوندهٔ میزبان سهتند و به اعضای خانوادهٔ بزرگ سیتوکین‌هایی که تکثیر ویروسی را مهار می‌کنند تعلق دارند. آنها بسیار سریع (در عرض چند ساعت) در پاسخ به عفونت ویروسی یا سایر القاگرها تولید شده و یکی از اول پاسخ دهنده‌های سلولی در دفاع علیه عفونت ویروس می‌باشند.

همچنین IFNها ایمنی سلولی و هومورال را تعدیل نموده و دارای عملکردهای تنظیمی وسیعی بر رشد سلولی هستند.

انواع مختلفی از IFNها وجود دارند که در سه گروه عمومی قرار داده می‌شوند: IFN-α، IFN-β و IFN-γ (جدول ۴-۳۰). هر دوی IFN-α و IFN-β به عنوان اینترفرون‌های تیپ ۱ یا اینترفرون‌های ویروسی در نظر گرفته می‌شوند؛ IFN-γ، اینترفرون تیپ II یا اینترفرون ایمنی است. عفونت با ویروس‌ها یک القاگر قوی برای تولید IFN-α و IFN-β می‌باشد؛ RNA-ویروس‌ها القاگران قوی‌تری برای IFN در مقایسه با DNA ویروس‌ها هستند. IFNها به علاوه می‌توانند به وسیلهٔ RNA دو-رشته‌ای و اندوتوکسین باکتریایی القا شوند. IFN-γ در پاسخ به اغلب ویروس‌ها تولید نمی‌شود ولی به وسیلهٔ القای میتوژن، شروع به تولید می‌کند.

در حیوانات سالم، IFNها بلافاصله پس از عفونت ویروسی قابل تشخیص می‌باشند، و سپس تولید ویروس کاهش می‌یابد (شکل ۴-۳۰). آنتی‌بادی در خون این حیوانات آلوده، تا چندین روز پس از آنکه تولید ویروس متوقف شود، تظاهر نمی‌یابد. این ارتباط موقت بیانگر آن است که اینترفرون در دفاع غیراختصاصی میزبان علیه عفونت‌های ویروسی نقش دارد. به علاوه بیانگر آن است که معمولاً افراد دچار آگاماگلوبولین نظیر افراد سالم از عفونت‌های ویروسی اولیه بهبود می‌یابند.

اینترفرون ترشح شده به گیرنده‌های سلولی متصل شده و یک عملکرد ضد ویروسی را به واسطه تحریک سنتز سایر پروتئین‌های مهارکننده همانندسازی ویروس القا می‌نماید. به نظر می‌رسد در این امر چند مسیر دخالت داشته باشند: (۱) یک پروتئین کیناز وابسته به RNA- دورشته‌ای، PKR، که فاکتور آغازگر نسخه‌برداری سلولی (eIF-2) را فسفریله و غیرفعال کرده و سپس از شکل‌گیری کمپلکس آغازگر مورد نیاز برای ساخت پروتئین جلوگیری می‌کند؛ (۲) یک الیگونوکلئوتید سنتتاز (2-5A سنتتاز)، که یک اندونوکلئاز سلولی، RNaseL، را که دخیل در تجزیهٔ mRNA است، فعال می‌نماید؛ (۳) یک فسفودی‌استراز، که مانع از طویل‌سازی زنجیرهٔ پپتیدی می‌شود؛ و (۴) نیتریک اکسید سنتتاز، که به وسیلهٔ IFN-γ در ماکروفاژها القا می‌گردد.

ویروس‌ها مکانیسم‌های متنوعی را که مانع فعالیت‌های مهاری اینترفرون‌ها در همانندسازی ویروسی می‌شوند، نشان می‌دهند. مثال‌هایی از آن شامل پروتئین‌های خاص ویروسی‌ای است که مانع از القای بیان اینترفرون (هرپس ویروس، پاپیلوماویروس، فیلوویروس، ویروس هپاتیت C، روتاویروس)، مانع فعال شدن پروتئین کیناز کلیدی PKR (آدنوویروس، هرپس

ویروس)، فعالسازی یک مهارکنندهٔ سلولی PKR (آنفلوانزا، پولیوویروس)، متوقف‌سازی انتقال پیام القایی توسط اینترفرون (آدنوویروس، هرپس ویروس، ویروس هپاتیت B)، یا خنثی‌سازی IFN-γ توسط عمل نمودن به عنوان یک گیرندهٔ محلول IFN (myxoma virus)، می‌شوند.

ب) پاسخ ایمنی آداپتیو

همه اجزای سلولی و هم همورال پاسخ ایمنی آداپتیو در کنترل عفونت‌های ویروسی دخیل هستند. ویروس‌ها پاسخ بافتی متفاوتی را نسبت به پاسخ به باکتری‌های بیماری‌زا القا می‌نمایند. در حالی که لوکوسیت‌های پلی‌مرفونوکلئر پاسخ سلولی اصلی به التهاب حاد ایجاد شده توسط باکتری‌های چرکزا را شکل می‌دهند، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌ها، واکنش التهابی ضایعات ویروسی غیرحاد را مشخص نمایند.

پروتئین‌های کد شدهٔ ویروسی به عنوان اهدافی برای پاسخ ایمنی عمل می‌نمایند. سلول‌های آلوده شده با ویروس، ممکن است توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک در نتیجهٔ تشخیص دادن پلی‌پپتیدهای ویروسی بر روی سطح سلول، لیز گردند. ایمنی همورال میزبان را علیه عفونت مجدد با همان ویروس محافظت می‌نماید. آنتی‌بادی خنثی‌گر تولید شده علیه پروتئین‌های کپسید، مانع از آغاز عفونت ویروسی (احتمالاً در مرحلهٔ اتصال، ورود، یا پوشش‌برداری) می‌شوند. آنتی‌بادی ترشحی IgA در حفاظت نمودن علیه عفونت‌های ویروسی در سرتاسر دستگاه‌های تنفسی یا گوارش، اهمیت دارد.

خصوصیات ویژهٔ برخی از ویروس‌های خاص می‌تواند اثرات ژرفی بر روی پاسخ ایمنی میان داشته باشد. برخی از ویروس‌ها سلول‌های ایمنی را آلوده کرده و آسیب می‌رسانند. شاخص‌ترین مثال، ویروس رتروویروس انسانی HIV است که لنفوسیت‌های T را آلوده کرده و توانایی آنها را در فعالیت مختل نموده، منجر به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می‌گردد (به فصل ۴۴ مراجعه شود).

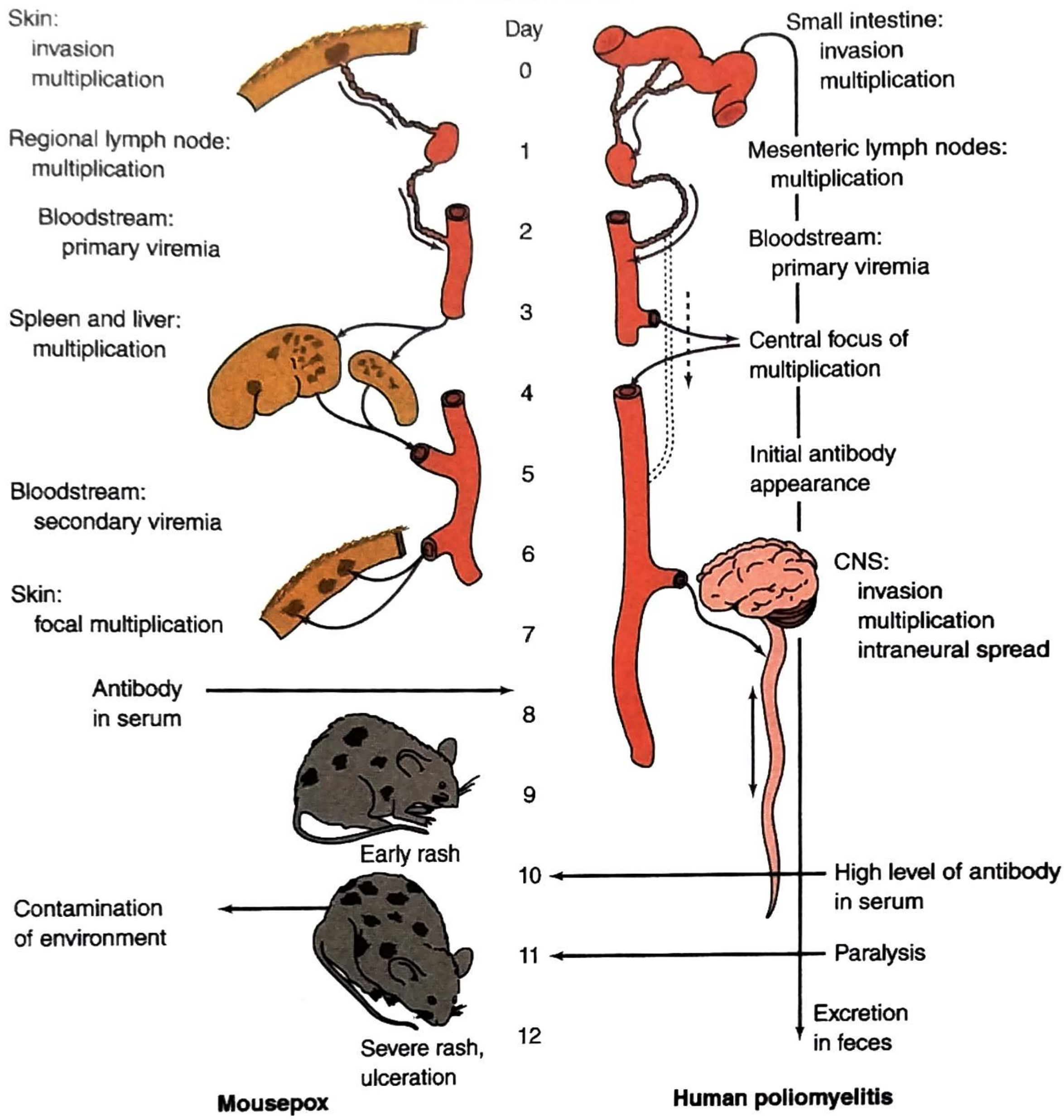
ویروس‌ها ممکن است با روش‌های مختلفی به پاسخ ایمنی میزبان آسیب برسانند یا از پاسخ ایمنی میزبان فرار کنند و به این ترتیب از ریشه‌کنی عفونت توسط سیستم ایمنی جلوگیری می‌شود. گاهی اوقات پروتئین‌های ویروسی دخیل در تعدیل پاسخ میزبان برای رشد ویروس در کشت بافت ضروری نیست و خصوصیات آنها را در مطالعات تجربی بر روی حیوانات می‌توان شناخت. ویروس‌ها ممکن است سلول‌هایی که در پاسخ ایمنی نقش دارند را آلوده نمایند و فعالیت آنها را مختل سازند، یا ممکن است سلول‌های عصبی که بیان کمپلکس اصلی سازگاری نسجی کلاس I (MHC) کم است یا هرگز بیان نمی‌شود (مانند ویروس هرپس)، را آلوده کنند. ویروس‌ها ممکن است پروتئین‌های تعدیل‌کنندهٔ سیستم ایمنی را کد کنند که عملکرد MHC را مختل می‌سازند (مانند آدنوویروس). ویروس‌ها ممکن است دچار جهش شوند و محل‌های پروتئین‌های آنتی‌ژنی آنها در ویریون تغییر کند (مانند ویروس آنفلوانزا) یا میزان بیان پروتئین‌های ویروس در سطح سلول کاهش یابد (مانند هرپس ویروس). microRNAهای کدشدهٔ ویروسی ممکن است نسخه‌های سلولی خاصی را هدف گرفته و مانع از ورود پروتئین‌ها به پاسخ ایمنی ذاتی میزبان شوند (پولیوماویروس، هرپس ویروس).

پاسخ ایمنی به یک ویروس یا واکسن ممکن است بیماری ایجاد شده توسط عفونت بعدی با سویه‌های مشابه را تشدید نماید. به عنوان مثال، تب هموراژیک ویروس دنگو می‌تواند در افرادی که پیش از آن حداقل یک عفونت قبلی با سروتیپ دیگری از دنگو داشته‌اند به خاطر پاسخ ایمنی شدید به عفونت، ایجاد شود.

تولید اتوآنتی‌بادی‌ها از طریق فرآیندی که "تقلید مولکولی" نامیده می‌شود، یکی از عوارض جانبی دیگر پاسخ ایمنی می‌باشد. در صورتی که یک آنتی‌ژن ویروسی موجب تحریک آنتی‌بادی‌های شناسایی کننده شاخص‌های آنتی‌ژنی بر روی سلول‌های طبیعی بدن گردد، می‌تواند منجر به آسیب سلول و یا از دست رفتن عملکرد غیرمرتبط با عفونت ویروسی در آنها گردد. امکان دارد در میزبان متعاقب عفونت، بیماری خودایمنی نظیر سندرم گیلن‌باره ایجاد گردد که با عفونت قبلی سرخک مرتبط باشد.

پایداری ویروس: عفونت مزمن و مخفی

زمانی که یک ویروس به صورت اولیه میزبان حساسی را آلوده کند، **عفونت حاد** ایجاد می‌کند. عفونت‌های ویروسی معمولاً خودمحدود شونده هستند، اما گاهی ویروس به مدت طولانی در بدن میزبان باقی می‌ماند و عفونت ممکن است به اشکال گوناگون ظاهر گردد. **عفونت‌های مزمن** (Chronic infections) (یا اصطلاحاً **عفونت‌های پایدار**) عفونت‌هایی هستند که طی آن ویروس به مدت طولانی در بدن میزبان قابل شناسایی است. در این حالت ممکن است علایم کلینیکی به شکل خفیف وجود داشته باشد و یا هیچگونه علایم بالینی وجود نداشته باشد. **عفونت‌های مخفی** (Latent infections) عفونت‌هایی هستند که ویروس قادر است به مدت طولانی و به



شکل ۳-۳۰. طرح شماتیکی از بیماریزایی عفونت‌های ویروسی منتشر (آبله موشی و پولیومیلیت). این ویروس‌ها به طور موضعی متصل شده و تکثیر می‌نمایند، از طریق سیستم لنفاوی و جریان خون به مکان‌های دورتر، جایی که تکثیر فراوان‌تری نموده و ایجاد بیماری می‌کنند، رفته و پیرو آن از مکان اولیهٔ عفونت به محیط دفع می‌گردند. CNS، سیستم عصبی مرکزی.

حالت مخفی در بدن میزبان باقی بماند و بیماری بالینی متناوباً بروز می‌کند و هنگامی که بیماری ظاهر می‌گردد ویروس عفونی قابل جداسازی است. **عفونت‌های غیرآشکار** (Inapparent infections) یا **عفونت تحت کلینیکی** (Subclinical infections) شامل عفونت‌هایی هستند که هیچگونه علایمی از وجود بیماری در میزبان قابل رؤیت نیست.

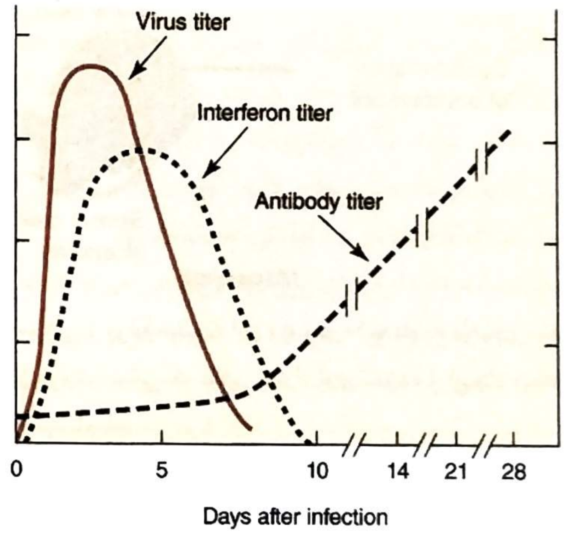
برخی از ویروس‌ها عفونت‌های مزمن ایجاد می‌نمایند و در بعضی موارد، سن میزبان در زمان آلودگی در پایداری ویروس نقش دارد. به طور مثال، اگر ویروس سرخجه و سیتومگالوویروس در دوران جنینی عفونت ایجاد نمایند، ویروس به مدت محدودی در بدن پایدار می‌ماند و احتمالاً در اثر پیشرفت توانایی ایمونولوژیکی، در همان دوران نوزادی عفونت خاتمه می‌یابد. در نوزاد آلوده شده با ویروس هپاتیت B عفونت اغلب به طور پایدار باقی می‌ماند (ناقلین مزمن) و اکثر ناقلین، علایم کلینیکی نشان نمی‌دهند (به فصل ۳۵ مراجعه شود).

هرپس ویروس‌ها عفونت‌های مخفی ایجاد می‌کنند، ویروس‌های هرپس سیمپلکس وارد گانگلیون‌های حسی می‌شوند و به شکل غیرعفونی مخفی می‌گردند (شکل ۵-۳۰)،

جدول ۴-۳۰. ویژگی‌های اینترفرون‌های انسان

ویژگی	نوع: آلفا	بتا	گاما
نام‌گذاری رایج	IFN-α	IFN-β	IFN-γ
نام پیشین	لوکوسیت	فیبروبلاست	اینترفرون ایمنی
نوع	تیپ I	تیپ I	تیپ II
تعداد ژن‌هایی که برای این خانواده کد می‌نمایند	بیشتر- مساوی ۲۰	۱	۱
منبع سلولی اصلی	اغلب انواع سلول‌ها	اغلب انواع سلول‌ها	لنفوسیت‌ها
عامل القاگر	ویروس‌ها؛ dsRNA	ویروس‌ها، dsRNA	میتوژن‌ها
پایداری در pH ۲	پایدار	پایدار	حساس
فرم گلیکوزیله	ندارد	دارد	دارد
اینترون درون ژن	ندارد	ندارد	دارد
موقعیت مکانی در کروموزوم	۹	۹	۱۲
اندازهٔ پروتئین ترشحی (تعداد اسیدهای آمینه)	۱۶۵	۱۶۶	۱۴۳
گیرندهٔ IFN	IFNAR	IFNAR	IFNGR
موقعیت کروموزومی ژن‌های گیرندهٔ IFN	۲۱	۲۱	۶

dsRNA، RNA دو- رشته‌ای؛ IFN، اینترفرون.

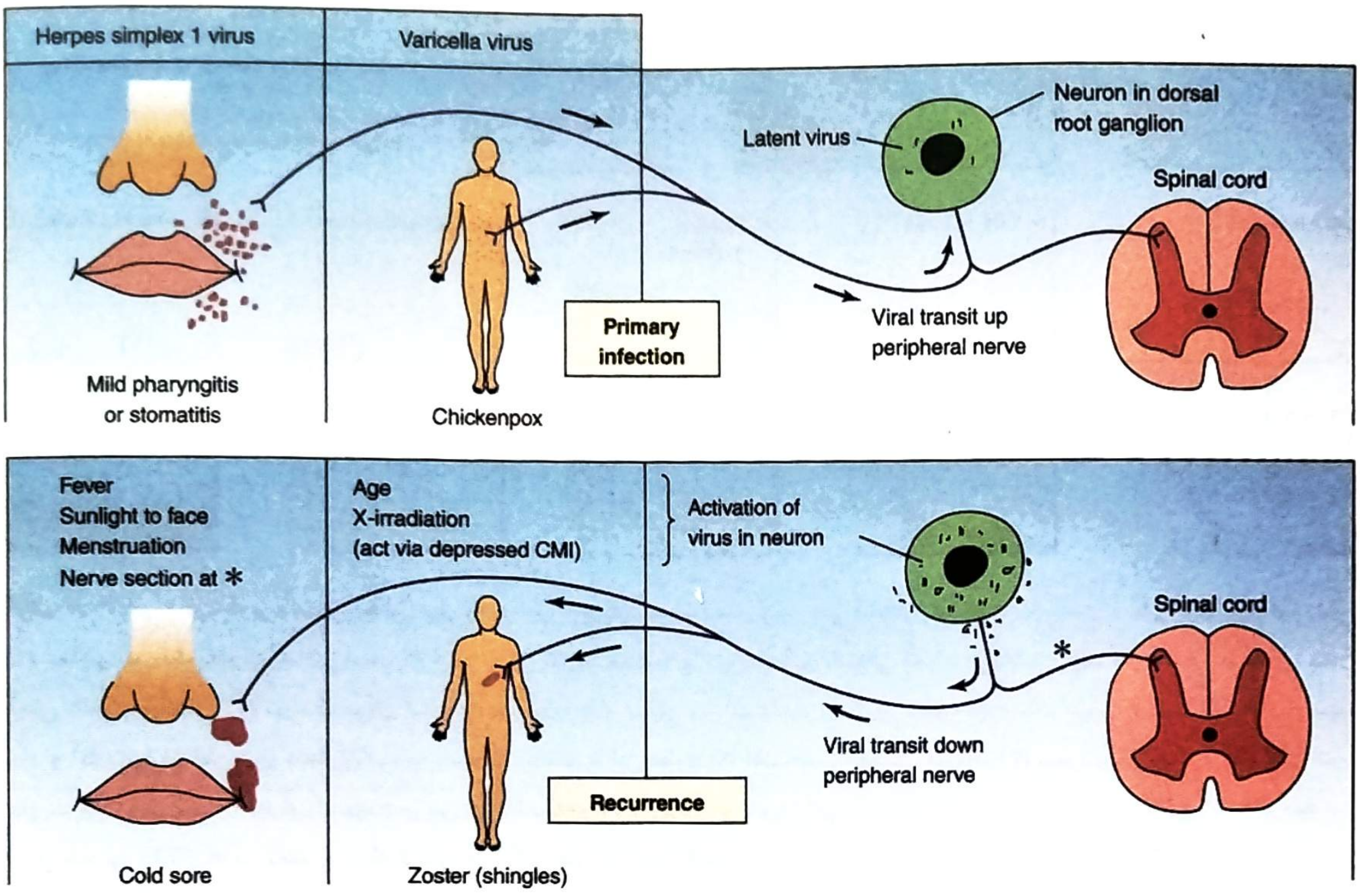


شکل ۴-۳۰. نمایش کینتیک ساخته شدن اینترفرون و آنتی‌بادی پس از عفونت تنفسی ویروسی. ارتباطات موقت پیشنهاد کنندهٔ آن می‌باشند که اینترفرون‌ها در سیستم دفاع اولیهٔ میزبان علیه عفونت‌های ویروسی دخیل هستند.

گاهی عفونت مجدد ایجاد می‌کنند و ویروس عفونی در ضایعات موضعی قابل مشاهده می‌باشد. ویروس آبله مرغان (واریسلا - زوستر) نیز می‌تواند در گانگلیون‌های حسی مخفی شود و در اثر انتشار ویروس در طول عصب محیطی طی چند سال بعد، عفونت مجدد (زونا) ایجاد کند. سایر اعضاء خانواده هرپس ویروس‌ها مانند سیتومگالوویروس و اپشتاین بار ویروس نیز معمولاً موجب عفونت‌های مخفی می‌شوند. معمولاً در اثر سرکوب سیستم ایمنی این ویروس‌ها مجدداً فعال می‌گردند. هنگامی که هرپس ویروس مجدداً فعال می‌گردد، در افرادی که درمان‌های سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی دریافت می‌کنند ممکن است عوارض مهمی به وجود آورد.

عفونت‌های ویروسی که پایدار می‌مانند نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های انسانی دارند. بین عفونت‌های پایدار ویروسی و برخی از سرطان‌های انسانی (به فصل ۴۳ مراجعه شود) و همچنین بیماری‌های پیشرونده و تخریب‌کننده سیستم عصبی مرکزی انسان ارتباط وجود دارد (فصل ۴۲). نمونه‌هایی از انواع مختلف عفونت‌های ویروسی پایدار در شکل ۶-۳۰ ارائه شده‌اند.

آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل که گروهی از بیماری‌های عفونی، مزمن پیشرونده و کشندهٔ سیستم عصبی مرکزی هستند توسط عوامل پروتئینی و مسری **پریون‌ها** ایجاد می‌شوند (به فصل ۴۲ مراجعه شود). پریون‌ها ویروس نیستند، ولی پروتئین‌هایی هستند که تغییرات ساختمانی آنها می‌تواند ایجاد تغییرات در پروتئین‌های میزبانی نماید که منجر به مجتمع شدن و



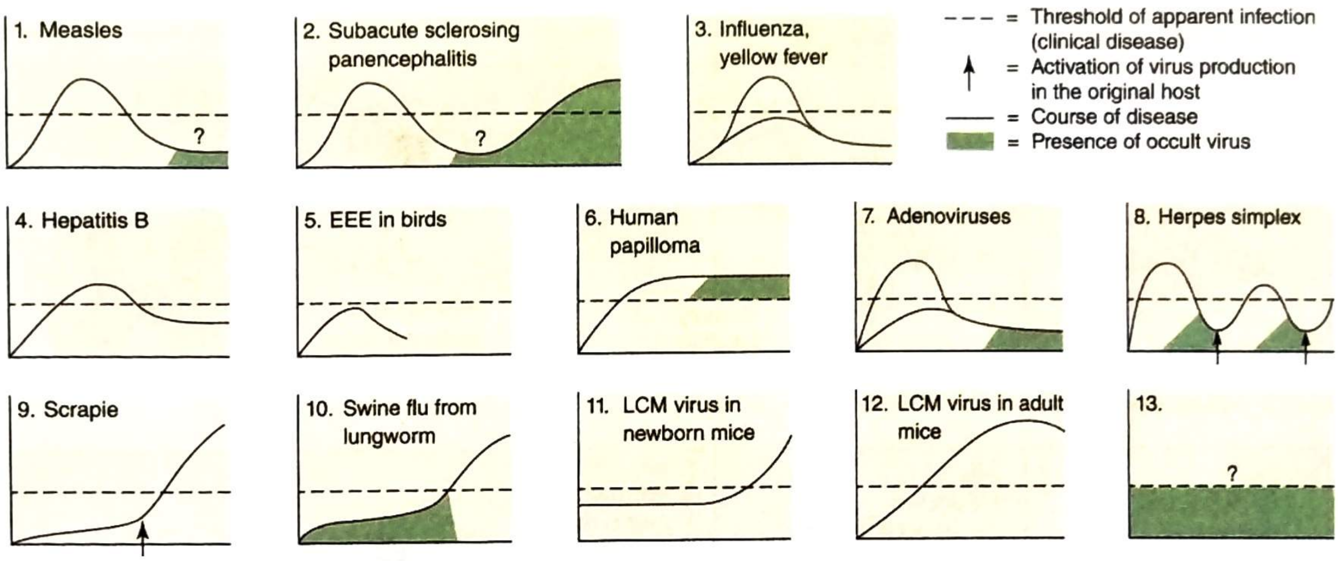
شکل ۵-۳۰. عفونت‌های نهفته توسط هرپس ویروس‌ها. مثال‌هایی برای هر دو ویروس HSV و VZV نشان داده شده است. عفونت‌های اولیه در دوران کودکی یا بلوغ رخ می‌دهند، در پی آن عفونت نهفتهٔ ویروس در مغز یا گان‌گلیاهای نخاعی استقرار می‌یابد. فعال شدن (عفونت) در مراحل بعد سبب ایجاد عود عفونت HSV یا VZV می‌گردد. عود در مورد VZV نادرتر است. CMI، ایمنی وابسته به سلول.

غیرعملکردی شدن آنها می‌شود؛ آنها همچون سایر عوامل عفونی قابل انتقال هستند. نمونه‌هایی از عفونت‌های ناشی از پریون شامل اسکراپی در گوسفندان، انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی در گاوها و کورو و کرتسفلد- جاکوب در انسان‌ها می‌باشند.

مروری بر عفونت‌های حاد ویروسی مجاری تنفسی

تعداد زیادی از ویروس‌ها از طریق مجرای تنفسی عمدتاً به شکل قطرات آئروسلی یا بزاق به بدن انسان راه می‌یابند که این مسیر شایع‌ترین راه ورود به بدن میزبان می‌باشد. با وجود مکانیسم‌های حفاظتی مختلف میزبان مانند مایع مخاطی که اکثر سطوح مخاطی را می‌پوشاند، حرکت مژه‌ها، تجمع سلول‌های لنفاوی، ماکروفاژهای آلوئولی و IgA ترشحی این ویروس‌ها عفونت ایجاد می‌کنند. برخی از ویروس‌ها در مجرای تنفسی به صورت موضعی باقی می‌مانند. تعداد دیگری مانند آبله مرغان، سرخک و سرخجه بعد از انتشار در بدن موجب بیماری می‌شوند (جدول ۲-۳۰، شکل ۲-۳۰).

عفونت‌های تنفسی موجب القای بیماری شدید در سراسر جهان می‌گردد. عفونت‌های تنفسی شایع‌ترین عامل مرگ و میر کودکان زیر پنج سال می‌باشند. بیماری‌های اسهالی، به عنوان دومین عوامل دخیل در مرگ و میر کودکان زیر پنج سال محسوب می‌گردند. بروز علایم بیماری در میزبان به محل تجمع ویروس در مجاری تنفسی (فوقانی یا تحتانی) بستگی دارد (جدول ۵-۳۰). بیماری تنفسی ممکن است بدون علامت باشد و یا با علایم شدیدی همراه باشد. اگرچه تشخیص قطعی، نیازمند جداسازی ویروس یا افزایش در تیتر آنتی‌بادی است، اما بیماری‌های ویروس خاص را می‌توان اغلب با مشاهده علایم مهم بیماری و خصوصیات دیگری نظیر سن بیمار، فصل، سال و الگوی بیماری در جامعه شناسایی نمود.



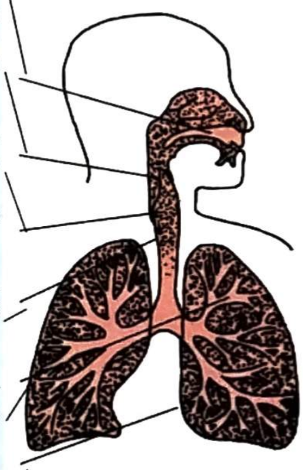
شکل ۶-۳۰. انواع گوناگون واکنش متقابل بین ویروس و میزبان: عفونت‌های ویروسی آشکار، غیرآشکار، مزمن، مخفی، پنهان و آهسته. (۱) بیماری سرخک عفونت حادی است که ابتلا به آن تقریباً همیشه با بروز علایم کلینیکی همراه می‌باشد و یک بار ابتلا باعث ایجاد ایمنی دائمی می‌گردد. (۲) سرخک ممکن است به عفونت پایدار مخفی پان‌آنسفالیت اسکلروزدهنده نیمه حاد منجر گردد. (۳) بیماری تب زرد و آنفلوانزا، از نظر سیر بیماری مشابه سرخک هستند، با این تفاوت که اغلب بدون علامت هستند. (۴) بهبودی از بیماری کلینیکی در عفونت ویروسی تیپ B همراه با عفونت مزمن می‌باشد که ویروس فعال در خون باقی می‌ماند. (۵) برخی از عفونت‌ها نظیر آنسفالومیلیت اسبی شرقی (EEE) که در بعضی از گونه‌های پرندگان عفونت تحت کلینیکی ایجاد می‌کند، همیشه فاقد علامت بالینی هستند. پرندگان به عنوان مخزن ویروس عمل می‌کنند. (۶) در پاپیلوم انسان سیر عفونت مزمن بوده و این حالت شبیه ویروس مخفی است. (۷) بعضی از آدنوویروس‌ها که در انسان عفونت ایجاد می‌کنند ممکن است به صورت بالینی و تحت بالینی باشد. عفونت مخفی ممکن است به مدت طولانی وجود داشته باشد که طی آن ویروس به مقدار اندک وجود دارد، گاهی بعد از پایان بیماری کلینیکی ممکن است ویروس در بدن همچنان باقی بماند. (۸) اگر ویروس هرپس سیمپلکس به طور متناوب در طی دوران زندگی انسان فعال گردد می‌تواند عود نماید که اغلب در دوران کودکی و پس از التهاب حاد مخاط دهان مشاهده می‌شود. (۹) در بسیاری از موارد، عفونت به مدت طولانی به صورت کاملاً مخفی قبل از فعالیت مجدد در بدن وجود دارد. عفونت‌های ویروسی آهسته با دورهٔ کمون طولانی شامل اسکراپی در گوسفندان و بیماری کورو در انسان می‌باشند. (۱۰) در خوک‌هایی که از کرم‌های ریوی دارای ویروس تغذیه نموده‌اند، تا هنگامی که محرک مناسبی، تولید ویروس را تحریک نکند و سبب بروز بیماری کلینیکی نگردد، آنفلوانزای خوکی مخفی (occult) باقی می‌مانند. (۱۱) ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی در جنین موش عفونت ایجاد و مستقر می‌شود. در این حالت نوعی تحمل ایمونولوژیکی نسبت به ویروس LCM به وجود می‌آید که در آن سلول‌های T اختصاصی علیه آن فعال نمی‌گردند. علیه پروتئین‌های ویروسی آنتی‌بادی تولید می‌گردد. این آنتی‌بادی و ویروس LCM کمپلکس ایمنی در خون تشکیل می‌دهند که بالاخره در میزبانی که نسبت به ویروس تحمل نسبی دارد بیماری کمپلکس ایمنی ایجاد می‌کند. وجود ویروس LMC موجود در خون با علایم کلینیکی بسیار خفیف یا بدون علایم را می‌توان با انتقال به یک میزبان مناسب مانند موش بالغ که فاقد ویروس است به اثبات رساند. (۱۲) تمام موش‌های بالغ به علایم حاد و کلاسیک LCM مبتلا می‌گردند و اغلب می‌میرند (۱۳) امکان عفونت نهفته با ویروس مخفی وجود دارد. اثبات وجود چنین ویروسی مشکل است و توجه محققین سرطان را به خود معطوف داشته است (فصل ۴۳ را ببینید).

مروری بر عفونت‌های ویروسی مجرای گوارشی

بسیاری از ویروس‌ها از طریق مجرای گوارشی موجب شروع عفونت می‌گردند. ویروس‌ها در دستگاه گوارش در معرض IgA ترشحی و عوامل آسیب‌رسان دخیل در هضم غذا. ویروس‌ها: اسید، املاح صفراوی (دترجنت‌ها)، آنزیم‌های پروتئولیتیک مجرای گوارش از بین می‌روند. بنابراین، ویروس‌هایی که قادر به ایجاد عفونت از این طریق هستند به اسید و نمک‌های صفرا مقاوم می‌باشند.

جدول ۵-۳۰. عفونت‌های ویروسی مجاری تنفسی

		عوامل بسیار مرسوم ویروسی [الف]		
سندرم‌ها	علایم اصلی	نوزادان	کودکان	بزرگسالان
سرماخوردگی معمولی	انسداد بینی، ترشح بینی	رینوویروس آدنوویروس	رینوویروس آدنوویروس	رینوویروس کوروناویروس
فارنژیت	گلودرد	آدنوویروس	آدنوویروس کوکساکی ویروس	آدنوویروس کوکساکی ویروس
خروسک (لارنژیت) یا خناق	خشونت صدا سرفه شبیه پارس‌کردن سگ	پاراآنفلوانزا آنفلوانزا	پاراآنفلوانزا آنفلوانزا	پاراآنفلوانزا آنفلوانزا
تراکئوبرونشیت	سرفه	پاراآنفلوانزا سن‌سی‌شیال تنفسی	پاراآنفلوانزا آنفلوانزا	آنفلوانزا آدنوویروس
برونشیت	سرفه، تنگی نفس	سین‌سی‌شیال تنفسی پاراآنفلوانزا	نادر	نادر
پنومونی	سرفه، درد سینه	سین‌سی‌شیال تنفسی، آنفلوانزا	آنفلوانزا پاراآنفلوانزا	آنفلوانزا آدنوویروس



الف - ویروس‌های تنفسی بسیار معمول گزارش شده، با توجه به طراحی مطالعه، جمعیت افراد، روش‌های تشخیصی و سایر عوامل (مانند، زمان مطالعه در سال) متفاوت هستند.

گاستروآنتریت حاد معمولاً بیماری کوتاه‌مدت گوارشی بوده که علایم آن به صورت اسهال خفیف، آبکی تا اسهال شدید همراه با تب می‌باشد. روتاویروس‌ها، نوروویروس‌ها و کالیسی‌ویروس‌ها، مهم‌ترین عوامل گاستروآنتریت بوده که اغلب نوزادان و کودکان را آلوده می‌سازند، و طغیان‌های بزرگی را ایجاد می‌نمایند که این امر آنها را به عنوان یک مفصل مهم بهداشت عمومی مطرح می‌سازد.

انتروویروس‌ها، کوروناویروس‌ها و آدنوویروس‌ها نیز قادرند مجرای گوارشی را آلوده سازند، اما این عفونت‌ها معمولاً علائم آشکاری ایجاد نمی‌کنند. برخی از انتروویروس‌ها به ویژه پولیوویروس و ویروس هپاتیت A از طریق گوارشی به بدن وارد می‌گردند و در بخش‌های دیگری از بدن علایم بالینی ایجاد می‌نمایند.

مروری بر عفونت‌های ویروسی پوست

اپی‌تلیوم حاوی کراتین پوست به صورت لایه‌ای محکم و غیرقابل نفوذ مانع ورود ویروس‌ها به بدن می‌شود. با وجود این، مقدار کمی از ویروس‌ها، توانایی عبور از این سد دفاعی را داشته و در میزبان عفونت ایجاد می‌کنند (جدول ۲-۳۰). برخی از ویروس‌ها از طریق خراش‌های کوچک سطحی که در پوست وجود دارد (مانند پاکس‌ویروس‌ها، پاپیلوماویروس و ویروس‌های هرپس سیمپلکس)، برخی از طریق نیش حشرات ناقل (آربوویروس‌ها) یا از طریق گازگرفتن توسط میزبان‌های مهره‌دار آلوده (ویروس هاری، ویروس هرپس) قادر به ورود به میزبان می‌باشند و همچنین برخی ویروس‌ها از طریق خون یا سوزن آلوده به هنگام تزریقات و خالکوبی (هپاتیت B، HIV) به بدن میزبان انتقال می‌یابند.

تعدادی از ویروس‌ها در محل ورود باقی مانده و ضایعات محدودی ایجاد می‌کنند (مانند ویروس پاپیلوم و ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم)، اما اکثر ویروس‌ها هنگامی که وارد بدن شدند، از مکان ورودی به بخش‌های دیگری از بدن انتشار می‌یابند. لایهٔ اپیدرمی عروق خونی و فیبرهای عصبی ندارد و ویروس‌هایی که سلول‌های اپیدرمی را آلوده می‌کنند به استقرار موضعی عفونت گرایش دارند. ویروس‌هایی که به قسمت عمقی پوست راه می‌یابند، به عروق خونی، سلول‌های لنفاتیکی، سلول‌های دندریتیکی و ماکروفاژها وارد و معمولاً از طریق جریان خون انتشار و عفونت‌های سیستمیک ایجاد می‌کنند.

تـعداد زیـادی از **راش‌هـای پـوستی** تـوسط عـفونت‌های ویروسی ایجاد می‌شوند، زیرا ویروس بعد از تکثیر، از طریق جریان خون به سطح پوست انتشار می‌یابد. برای مثال ویروس سرخک از طریق مجرای تنفسی وارد بدن می‌گردد اما ضایعات حاصل از آن در سطح پوست ظاهر می‌شود.

راش‌های (بثورات) پوستی معمولاً به صورت ماکول، پاپول، وزیکول و پوستول ظاهر می‌گردند. از اتساع موضعی عروق خونی در پوست ماکول‌ها ایجاد می‌شوند و اگر ادم و ارتشاح سلولی در سطح وجود داشته باشد به پاپول تبدیل می‌شوند. در مواردی که اپیدرم هم درگیر شود، وزیکـول ظاهر مـی‌شود و چـنانچه در واکنش التهابی لکوسیت‌های چند هسته‌ای شرکت کنند به پوستول تبدیل می‌گردد و به دنبال آن ضایعات زخمی و دارای پوسته ایجاد می‌گردد. هنگامی که عروق پوست به صورت جدی مبتلا گردند، راش‌های خونریزی دهنده و پتشی ظاهر می‌شود.

ضایعات پوستی معمولاً در انتقال ویروس‌ها نـقش مـهمی ندارند. برای مثال، ویروس عفونی از راش‌هـای مـاکولوپاپولار سرخک دفع نمی‌شود. در انتشار پاکس‌ویروس‌ها و ویروس‌های هرپس سیمپلکس ضایعات پوستی اهمیت فراوانی دارنـد. ذرات ویروس عفونی در مایعات ضایعات وزیکولوپوستولار وجود داشته و عفونت را مستقیماً به میزبان‌های دیگر منتقل می‌کنند. با وجود این، ویریون‌های مـوجود در تـرشحات حـلق و گـلو، در انـتشار بیماری نسبت به ضایعات پوستی از اهمیت بیشتری برخوردارند.

مروری بر عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی

ویروس‌ها از **دو طریق** خـون و انـتشار بـه وسیله نـرون‌ها یـا فیبرهای محیطی عصبی می‌توانند به مغز راه یابند. ویـروس‌ها ممکن است از طریق آندوتلیوم عروق کوچک مغزی بـا انـتقال غیرفعال در آندوتلیوم عروق یا با عبور از طریق شبکه کوروئید (Choroid) به مایع مـغزی – نـخاعی یـا بـا انـتقال بـه درون مونوسیت‌ها، لکوسیت‌ها یا لنفوسیت‌های آلوده به خون مـنتشر گردند. با آسیب سد مغزی – خونی، انتشار بیشتر ویروس به مغز و طناب نخاعی امکان‌پذیر می‌شود. بین میزان ویرمی ایجاد شده توسط ویروس نوروتروپیک و تهاجم آن به عصب ارتباط وجود دارد.

روش دیگر انتقال بـه سیستم عـصبی مـرکزی **از طـریق اعصاب محیطی** است. در این حالت، ویریون‌ها به اعصاب حسی یا حرکتی وارد و از طریق فضاهای داخل نرونی یا سلول شوآن وارد آکسون‌ها می‌گردند. برای مثال، هرپس ویروس‌ها از طریق آکسون‌ها به نرون‌های ریشهٔ پشتی گانگلیون راه می‌یابند.

روش انتشار ویروس منحصراً از یک طریق نـیست و یک ویروس ممکن است از چند روش برای انتشار استفاده کند. برخی از ویـــروس‌ها مـــانند هـــرپس ویـــروس‌ها، تـــوگاویروس، فلاوی‌ویروس، انتروویروس، رابدوویروس، پارامیکسوویروس و بونیاویروس می‌توانند سیستم عصبی مرکزی را آلوده نـموده و مننژیت، آنسفالیت یا هر دو را ایجاد کـنند. آنسـفالیت نـاشی از ویروس هرپس سیمپلکس، شایع‌ترین آنسفالیت اسپورادیک در انسان است.

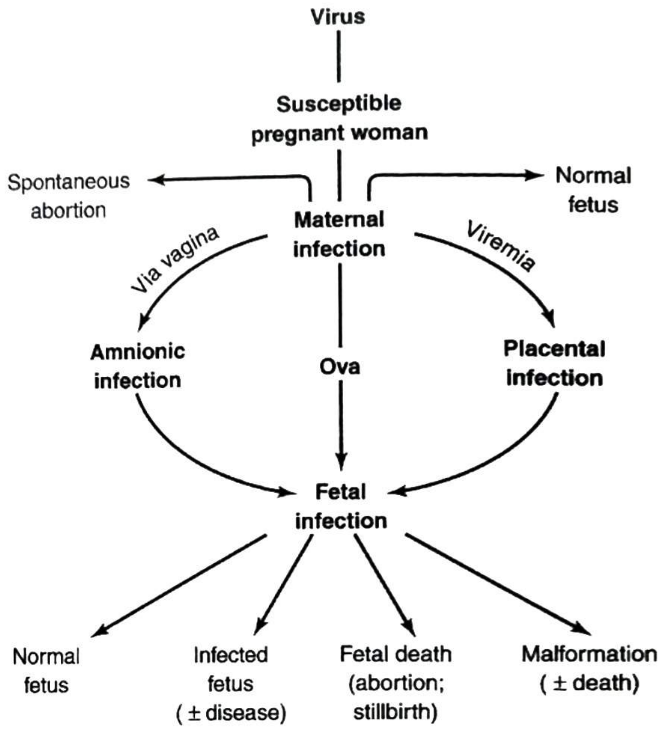
واکنش‌های آسیب‌شناسی کـه در اثـر عـفونت‌های کـشنده ویروسی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود شامل نکروز، التهاب و فاگوسیتوز توسط سلول‌های گلیال می‌باشد. در برخی از عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی نظیر هاری علت بروز علایم بیماری شناخته نشده است. **آنسفالیت متعاقب ابتلا به سرخک** (به میزان یک در هزار مورد) و به ندرت بعد از بیماری سرخجه در اثر تخریب خـودایـمنی مـیلین، بـدون تـخریب نـرون‌ها دیـده می‌شود.

تعدادی اختلال نادر تخریب‌کنندهٔ عصبی وجـود دارنـد کـه گاهی عفونت‌های ویـروسی آهسـته نـامیده مـی‌شوند، هـمگی کشنده هستند. این بیماری‌ها، دارای دوره کمون طولانی (ماه‌ها تا سال‌ها) هستند و هنگامی که بیماری پیشرفت می‌کند، پاتولوژی آنها بـه سـیستم عـصبی مـرکزی مـحدود مـی‌شود. بـرخـی از عفونت‌های ویروسی آهسته مـانند لکوآنسفالوپاتی چـندکانونی پیشرونده (JC پـولیوماویروس) و پـان‌آنسفالیت اسکـلروزدهندهٔ تحت حاد (ویروس سرخک) توسط ویروس‌های تـیپیک ایـجاد می‌شوند. اما آنسفالوپاتی اسفنجی شکل تحت حاد نظیر اسکراپی توسط عوامل غیرمعمول **پـریون** ایـجاد مـی‌شوند. در ایـنگونه عفونت‌ها تغییرات ویژه آسیب عصبی ظاهر می‌شود، اما پـاسخ ایمنی یا التهاب تحریک نمی‌شود.

مروری بر عفونت‌های ویروسی مادرزادی

برخی از ویروس‌ها در جنین انسان موجب بیماری می‌شوند. اکثر عفونت‌های ویروسی مادری منجر به ویرمی و گرفتاری جـنین نمی‌شود. با وجود این، اگر ویروس از جفت عبور و جنین را آلوده نماید، ممکن است به جنین آسیب جدی وارد کند.

در ایجاد نقایص مادرزادی سه عامل نقش دارند که شامل: ۱) توانایی ویروس در آلوده نمودن مادر باردار و انـتقال آن بـه جنین ۲) مرحله‌ای از بارداری که عفونت رخ می‌دهد ۳) ویروس آسیب مستقیم به جنین وارد می‌کند و یا از طریق آلوده نمودن مـادر، مـحیط جـنین را مـثلاً از طـریق تب تـغییر و بـه طـور



شکل ۷-۳۰. عفونت ویروسی در دوران جنینی

غیرمستقیم به جنین آسیب می‌رساند. وقایعی که قبل از تولد در اثر تهاجم ویروس ممکن است رخ دهد در شکل ۷-۳۰ نشان داده شده است.

ویروس سرخجه و سیتومگالوویروس در ایجاد نقایص مادرزادی در انسان نقش اصلی را دارند. (به فصل‌های ۳۳ و ۴۰ مراجعه شود). ویروس‌های هرپس سیمپلکس، واریسلا زوستر، هپاتیت B، سرخک، اوریون، HIV، پاروویروس و برخی از انتروویروس‌ها نیز ممکن است عفونت مادرزادی و ناهنجاری‌های جنینی ایجاد نماید (جدول ۶-۳۰).

عفونت‌های داخل رحمی ممکن است موجب مرگ جنین، تولد نوزاد نارس، تأخیر در رشد داخل رحمی یا عفونت پایدار بعد از تولد گردند. نقایص جنینی شامل نقایص قلبی مادرزادی، آب مروارید چشم، ناشنوایی، میکروسفالی و هیپوپلازی (Hypoplasia) می‌باشند. اگر بافت جنینی هنگام تکثیر با ویروس آلوده گردد باعث تخریب سلول‌ها و نیز تغییر عملکرد سلولها می‌گردد. آلودگی جنین با ویروس‌های لیتیک مانند ویروس هرپس سیمپلکس گاهی باعث مرگ جنین می‌شود. ویروس‌هایی مانند ویروس سرخجه که خاصیت سیتولیتیک کمتری دارند، میزان تقسیم سلولی را کاهش می‌دهند و چنانچه کاهش سرعت تقسیم سلولی در مرحله مهم و در زمان رشد عضوی رخ دهد، نقایص ساختمانی و غیرطبیعی مادرزادی ایجاد می‌گردد.

برخی از ویروس‌ها می‌توانند بیماری شدیدی در نوزادان ایجاد نمایند (جدول ۶-۳۰). برخی عفونت‌ها در هنگام زایمان از طریق ترشحات آلوده تناسلی، مدفوع یا از طریق خون از مادر به نوزاد قادر به انتقال به نوزادان می‌باشند. در موارد اندکی ممکن است عفونت‌ها طی چند هفته اول بعد تولد از مادر، اعضای خانواده، کارکنان بیمارستان یا از طریق تزریق خون کسب شود. به عنوان HIV می‌تواند به وسیلهٔ شیر مادر آلوده شده منتقل گردد.

تأثیر سن میزبان بر عفونت

سن در ایجاد عفونت‌های شدید ویروسی نقش مهمی دارد و اغلب بیماری‌های شدید ویروسی در نوزادان ایجاد می‌شود. علاوه بر این که با افزایش سن پاسخ ایمنی کامل می‌شود، برخی از سلول‌ها با تغییرات سنی، به عفونت ویروسی حساس‌تر می‌شوند. معمولاً عفونت‌های ویروسی در هر سنی رخ می‌دهند، اما در بعضی سنین ممکن است بیشتر رخ دهند. برای مثال، بیماری سرخجه خطرناکترین بیماری طی دوران بارداری یا آنسفالیت سنت‌لوئیس بیماری شدیدی در دوران پیری و روتاویروس عفونت جدی در نوزادان ایجاد می‌نمایند.

تشخیص عفونت‌های ویروسی

راه‌های مختلفی وجود دارند که توسط آنها عفونت‌های ویروسی تشخیص داده می‌شوند (شکل ۸-۳۰) (به فصل ۴۷ مراجعه شود). روش‌های سریع تشخیصی معمولاً بیشتر استفاده می‌گردند. این روش‌ها شامل تشخیص آنتی‌ژن با استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی ویروس و آزمون‌های اسید نوکلئیک یا واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پروب‌های اختصاصی برای شناسایی اسید نوکلئیک ویروسی می‌باشند. آزمون‌های PCR می‌توانند چندگانه (multiplexed) باشند و امکان شناسایی چندین ویروس را به‌طور همزمان فراهم آورند. کشت ویروس و آزمون‌های سرولوژیک برای پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی آهسته‌تر از آن هستند که نتیجه را فراهم نمایند. ولی برای مطالعات اپیدمیولوژیک و تحقیقات مفید می‌باشند. در آینده نزدیک، تکنولوژی بر پایهٔ اسید نوکلئیک با استفاده از ریزسازه‌های با چگالی بالا (High-density microarrays) و توالی‌یابی کامل [اصطلاحاً Deep sequencing] احتمالاً روش‌های تشخیص ویروسی را تغییر خواهند داد. در حال حاضر، به دلیل وجود درمان‌های اندک مؤثر ضد ویروسی، آگاهی از عامل اختصاصی عفونی ویروسی به‌طور

جدول ۶-۳۰. اکتساب عفونت‌های اصلی ویروسی قبل از تولد

ویروس	فرکانس زمان عفونت			انسیدانس عفونت در نوزادان
	قبل از تولد (داخل رحم)	در هنگام تولد	بعد از تولد	(در هر هزار نوزاد زنده)
سرخجه	+	–	نادر	۰/۱-۰/۷
سیتومگالوویروس	+	++	+	۵-۲۵
هرپس سیمپلکس	+	++	+	۰/۰۳-۰/۵
واریسلا – زوستر	+	نادر	نادر	نادر
هپاتیت B	+	++	+	۰-۷
انتروویروس	+	++	+	ناشایع
HIV	+	++	+	متغیر
پارووویروس B19	+	–	نادر	نادر

معمول تغییری در درمان بیماری نمی‌دهد، ولی می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی بیماری و مدیریت بیمار مفید باشد.

پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی

شیمی‌درمانی ضد ویروسی

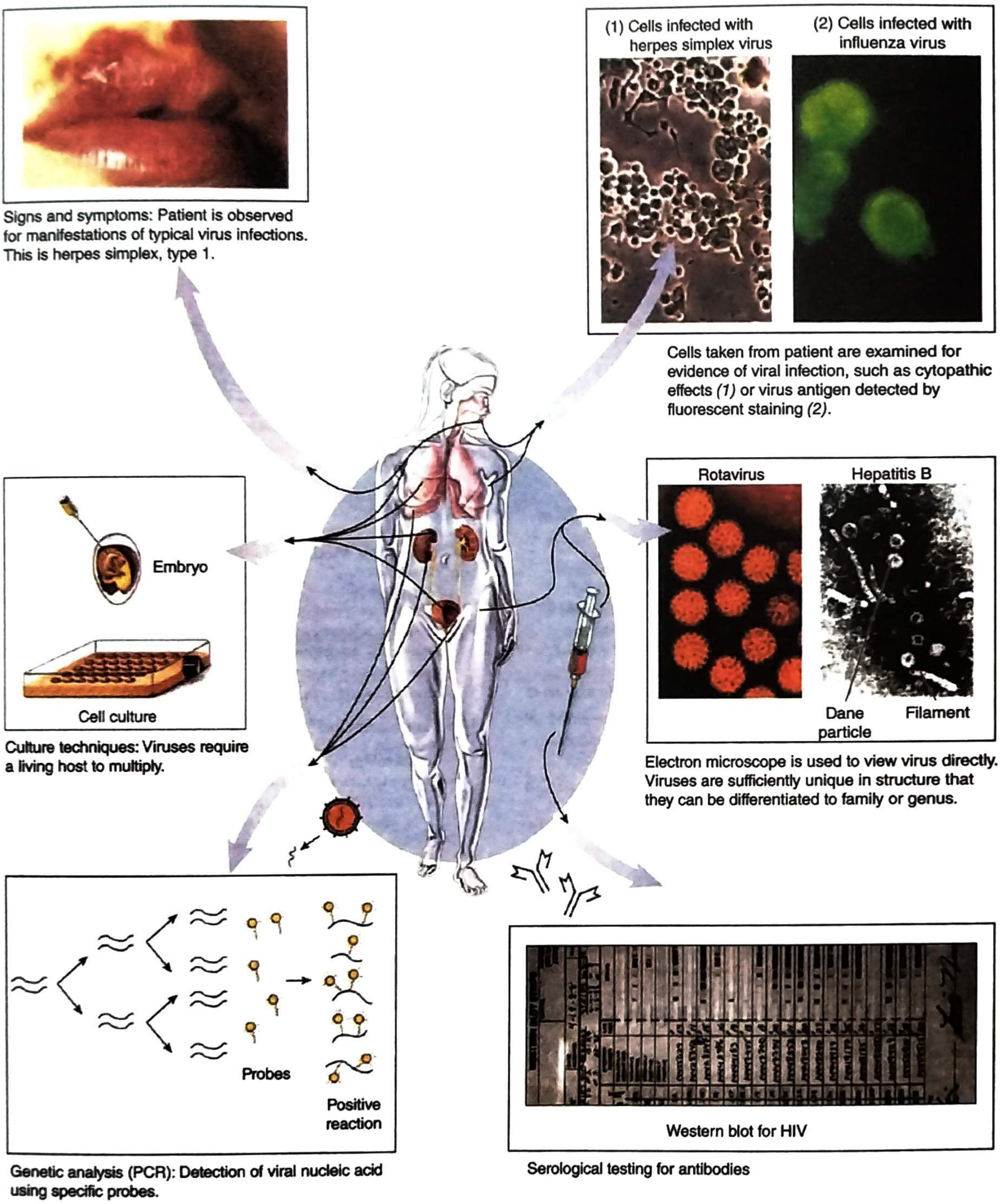
باکتری‌ها و تک‌یاخته‌ها برای تکثیر خود به تشکیلات سلول میزبان نیازی ندارند اما ویروس‌ها برای تکثیر خود به سلول میزبان نیاز دارند. بنابراین با شناسایی فرآیندهای خاص که در این ارگانیسم‌ها وجود دارد به سهولت می‌توان اهدافی برای تولید داروهای ضد باکتریایی و ضد تک‌یاخته‌ای فراهم کرد. به دلیل اینکه ویروس‌ها، انگل‌های درون‌سلولی اجباری هستند، داروهای ضد ویروسی باید قادر باشند بدون اینکه به میزبان آسیب برسانند به طور انتخابی از اعمال ویروسی جلوگیری نمایند؛ که توسعه چنین داروهایی مشکل است. محدودیت دیگر این است که تعدادی از مسیرهای تکثیر ویروس در دورهٔ کمون اتفاق می‌افتد و قبل از اینکه علایم ظاهرشود ویروس انتشاریافته است که این موضوع خود باعث می‌شود اثربخشی دارو کمتر باشد.

داروهای ضد ویروسی فعال در برابر ویروس‌ها، مورد نیاز است، چراکه به دلیل وجود سروتیپ‌های فراوان ویروس‌ها (مانند رینوویروس‌ها) یا به علت تغییر مداوم ویروس (مانند ویروس آنفلوآنزا و HIV)، واکسن‌های چندانی موجود نبوده و یا واکسن‌ها خیلی مؤثر نمی‌باشند. جهت کاهش مرگ و زیان‌های اقتصادی و درمان برخی از بیمارانی که سیستم ایمنی آنها دچار نقص شده است و در خطر عفونت هستند به داروهای ضدویروسی مورد نیاز می‌باشد.

با استفاده از مطالعات ویروس‌شناسی مولکولی، اعمال خاصی در ویروس شناسایی شده است که جهت مهار ویروس از آنها به عنوان اهداف واقعی می‌توان استفاده نمود. هدف‌های مورد نظر در عفونت‌های ویروسی شامل: مراحل اتصال ویروس به سلول میزبان، پوشش‌برداری ژنوم ویروس، نسخه‌برداری معکوس از برخی از ژنوم‌های ویروس، تنظیم نسخه‌برداری ویروس، همانندسازی اسید نوکلئیک ویروسی، ترجمه پروتئین‌های ویروس و تجمع اجزای ویروس، کامل‌شدن و رهایی ذرات جدید ویروس می‌باشد. تولید داروهای ضد ویروسی که قادر به تمایز مراحل اختصاصی ویروس از مراحل تکثیر میزبان باشد، مشکل است، ولی داروهای موفقی هم تولید شده‌اند، به ویژه برای عفونت‌های مزمن (مانند HIV، هپاتیت C).

با وجود این، ترکیباتی کشف شده‌اند که در درمان بیماری‌های ویروسی با ارزش هستند (جدول ۷-۳۰). مکانیسم عمل داروهای ضد ویروسی مختلف بوده، و می‌توانند فعالیت آنزیمی یک پروتئین ویروسی را هدف قرار دهد یا میانکنش پروتئینی ویروس- میزبان را مهار نماید. برخی از داروها باید توسط آنزیم‌های موجود در سلول فعال شود تا بتواند به عنوان مهارکننده از تکثیر ویروس ممانعت نماید. دارویی که توسط آنزیم کد شده ویروس در سلول آلوده فعال گردند، داروی انتخابی هستند.

جهت کاهش ویروس‌های مقاوم به دارو، برای کاهش سمیت داروها و طراحی داروهای ضد ویروسی اختصاصی‌تر بر اساس اهداف مولکولی در ساختمان سایر ویروس‌ها و تولید ترکیبات ضد ویروسی برای ویروس‌هایی که در حال حاضر علیه آنها دارویی موجود نمی‌باشد در آینده ضروری است.



شکل ۸-۳۰. چکیده‌ای از روش‌های مورد استفاده در تشخیص عفونت‌های ویروسی. برای تشخیص اغلب از آزمون‌های تشخیص آنتی‌ژن و آزمون‌های اسید نوکلئیک معمولاً استفاده می‌شوند، زیرا نتایج می‌توانند به سرعت به دست آیند.

الف) مشابه‌های نوکلئوزیدی و نوکلئوتیدی (Nucleoside and Nucleotide analogs)

بیشتر داروهای ضد ویروسی موجود، مشابه‌های نوکلئوزیدی هستند. [این داروها] به واسطه مهار پلیمرازهای ویروسی مورد نیاز برای همانندسازی موجب مهار همانندسازی نوکلئیک اسید می‌گردد. علاوه بر این، برخی از این داروها قادر به ورود به ساختمان اسید نوکلئیک بوده و مانع ادامه سنتز آنها می‌گردند.

این داروها قادر به مهار آنزیم‌های سلولی مانند آنزیم‌های ویروسی نیز می‌باشند. انواع جدید آن داروهایی هستند که قادرند آنزیم‌های کدشده توسط ویروس را به طور اختصاصی مهار نمایند و این داروها بر روی آنزیم‌های سلول میزبان حداقل اثر مهاری را دارند. انواع ویروس مقاوم به دارو معمولاً به خاطر سطوح موتاسیون‌های زیاد با گذشت زمان، گاهی بسیار سریع، ظاهر می‌شوند. استفاده ترکیبی از چندین داروی ضد ویروسی باعث کاهش ظهور انواع مقاوم به دارو می‌گردد (برای مثال درمان با سه دارو که در درمان عفونت‌های ناشی از HIV به کار می‌رود).

ب) مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس

مهارکنندگان ترانس‌کریپتازهای معکوس غیرنوکلئوزیدی با اتصال مستقیم به آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس ویروسی عمل نموده و موجب مهار فعالیت آنزیم می‌گردند. موتانت‌های مقاوم به دارو به سرعت ظاهر می‌شوند، این امر آنها را تنها در موارد چند دارویی مفید می‌سازند.

ج) مهارکننده‌های پروتئاز

مهارکننده‌های پروتئاز ابتدا با مدل‌سازی کامپیوتری به عنوان عوامل شبه‌پپتیدی با ساختار مکمل برای جایگاه فعال آنزیم پروتئاز HIV، طراحی شده بودند. این نوع از داروها پروتئاز ویروسی را مهار می‌کند که در مرحله انتهایی چرخه تکثیر برای تجزیه پروتئین‌های ساختمانی ویروس مورد نیاز است. این آنزیم باعث تجزیه پیش‌سازهای پلی‌پپتیدهای gag و gag-pol ویروس جهت تشکیل بخش مرکزی ویریون بالغ و فعال‌کردن ترانس‌کریپتاز معکوس (که برای چرخه بعدی تکثیر ویروس استفاده می‌شود) می‌گردد. مهارکننده‌های پروتئاز به طور موفقیت‌آمیزی جهت درمان عفونت‌های HIV و HCV استفاده گردیده‌اند.

د) مهارکننده‌های اینتگراز

مهارکننده‌های اینتگراز HIV مانع فعالیت اینتگراز ویروسی، که یک آنزیم کلیدی برای همانندسازی HIV است، می‌شوند. بدون الحاق شدن DNA کد شدهٔ ویروسی به درون کروموزوم میزبان، چرخهٔ زندگی قادر به ادامه نخواهد بود. رالتگراویر اولین مهارکنندهٔ اینتگرازی بود که در سال ۲۰۰۷ مجوز دریافت نمود.

ذ) مهارکننده‌های فیوژن

مهارکننده‌های فیوژن HIV توسط مختل‌سازی فیوژن پوشش ویروس با غشای سلولی فعالیت نموده، مانع از عفونت سلولی می‌گردند. مدل اولیه از این عامل، انفوویرتیده، پپتیدی است که به gp41 متصل شده و تغییر ساختاری مورد نیاز برای آغاز فیوژن با غشاء را مهار می‌سازد.

و) سایر انواع عوامل ضد ویروسی

تعداد دیگری از ترکیبات ضد ویروسی تحت شرایط معینی شناسایی شده‌اند.

آمانتادین و ریمانتادین (Amantadine & Rimantadine) به طور اختصاصی با مهار پوشش‌برداری ویروس، از تکثیر ویروس آنفلوانزای A ممانعت می‌کنند. آنها باید در مراحل بسیار ابتدایی عفونت تجویز شوند تا کارایی مؤثری داشته باشند.

اسلتامیویر (Oseltamivir) یک مهارکنندهٔ نورامینیدازی است که مانع رهاسازی ذرات ویروس آنفلوانزا از سلول‌های آلوده شده می‌گردد.

فوسکارنت (Foscarnet) یا اسید فسفونوفورمیک مشابه آلی‌پیروفسفات معدنی است. این دارو DNA پلی‌مراز ویروسی و ترانس‌کریپتاز معکوس را در محل اتصال پیروفسفات به طور انتخابی مهار می‌کند.

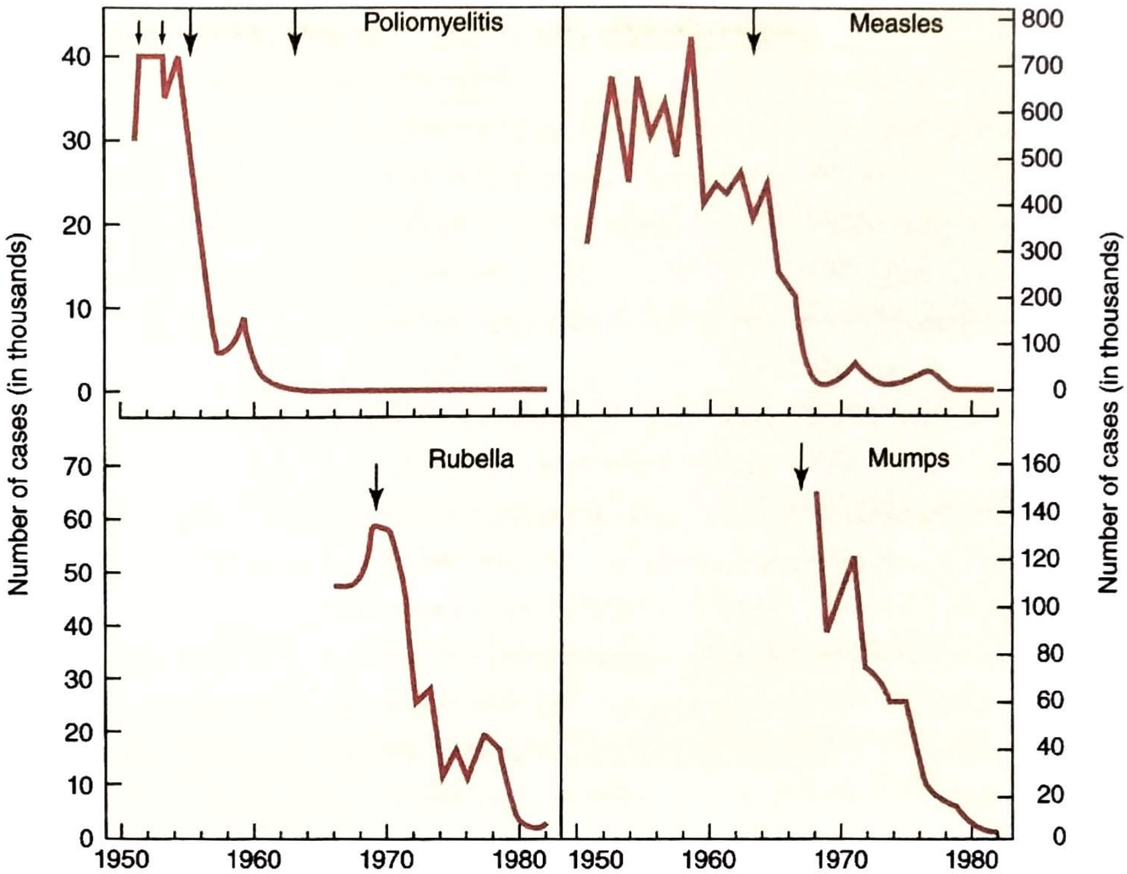
آسیکلوویر یک مهارکنندهٔ شبه گوانوزینی DNA پلیمراز است که مورد استفاده برای درمان عفونت‌های HSV و VZV است. پیش‌داروی والاسیکلوویر، یک نوع استردار شدهٔ این دارو است که می‌تواند به طور خوراکی داده شود که به آسیکلوویر متابولیزه می‌شود.

گان‌سیکلوویر یک مهارکنندهٔ نوکلئوزیدی DNA پلیمراز است که علیه CMV فعال بوده؛ اختصاصیت آن مربوط به فسفوریلاسیون منحصر آن در سلول‌های آلوده به ویروس توسط کینازهای اختصاصی ویروس می‌باشد. وال‌گان‌سیکلوویر پیش‌داروی خوراکی موجود برای گان‌سیکلوویر است.

جدول ۷-۳۰. داروهای عمده ضد ویروسی مورد استفاده در درمان عفونت‌های ویروسی

دارو	مشابه نوکلئوزید	مکانیسم عمل	طیف ویروسی مؤثر[1]
آسیکلوویر	بله	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	هرپس سیمپلکس، آبله مرغان - زونا
آدفوویر	بله	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	HBV
آمانتادین	خیر	ممانعت از پوشش‌برداری ویروس	آنفلوانزای A
بوسپرویر	خیر	مهارکننده پروتئاز HCV	HCV
سیدوفوویر	خیر	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، پولیوماویروس
دیدآنوزین (ddi)	بله	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1 و HIV-2
انتکاویر	بله	مهار کننده ترانس کریپتاز معکوس	HBV
فوسکارنت	خیر	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	هرپس ویروس‌ها، HIV-1، HBV
انفوویرتیده	خیر	مهارکنندهٔ فیوژن HIV (مانع ورود ویروس می‌شود)	HIV-1
گان‌سیکلوویر	بله	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	سیتومگالوویروس
ایندیناویر	خیر	مهارکنندهٔ پروتئاز HIV	HIV-2، HIV-2
اینترفرون	خیر	فعال کنندهٔ پاسخ ایمنی	HBV، HCV و سایرین
لامی‌وودین (3Tc)	بله	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1، HIV-2، HBV
لوپی‌ناویر	خیر	مهارکننده پروتئاز HIV	HIV-1
ماراوی‌رک	خیر	مهارکننده ورود(مهار اتصال به CCR 5)	HIV-1
نوی‌راپین	خیر	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1
اُسلتامیویر	خیر	مهارکننده نورامینیداز ویروسی	آنفلوانزای A و B
رالتگراویر	خیر	مهارکننده اینتگراز	HIV-1
ریباویرین	بله	احتمالاً کلاهک‌دار شدن mRNA ویروسی را مهار می‌کند	ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی، آنفلوانزای A و B، ویروس تب لاسا، هپاتیت C، بقیه
ریتوناویر	خیر	مهارکنندهٔ پروتئاز HIV	HIV-1، HIV-2
ساکوایناویر	خیر	مهارکنندهٔ پروتئاز HIV	HIV-1، HIV-2
سیمه‌پرویر	بله	مهارکنندهٔ پروتئاز HCV	HCV
سوفوسبیوویر	بله	مهارکنندهٔ پلیمراز ویروسی	HCV
استاوودین (d4T)	بله	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1، HIV-2
تلاپرویر	خیر	مهارکنندهٔ پروتئاز HCV	HCV
تلبی‌وودین	بله	مهارکنندهٔ پلیمراز ویروسی	HBV
تنوفوویر	بله	مهارکنندهٔ پلیمراز ویروسی	HBV
تری‌فلوریدین	بله	مهارکنندهٔ پلی‌مراز ویروسی	هرپس سیمپلکس، سیتومگالوویروس، واکسینیا
وال‌آسیکلوویر	بله	مهارکننده پلی‌مراز ویروسی	هرپس ویروس‌ها
ویدارابین	بله	مهارکنندهٔ پلی‌مراز ویروسی	هرپس ویروس‌ها، واکسینیا، HBV
زال‌سیتابین (ddC)	بله	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1، HIV-2، HBV
زیدوودین (AZT)	بله	مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس	HIV-1، HIV-2، HTLV-1

1. HIV-1، HIV-2، ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسانی انواع ۱ و ۲ هستند. HBV، ویروس هپاتیت B است. HTLV-1، ویروس لوسمی سلول T انسانی نوع ۱ می‌باشد.



شکل ۹-۳۰. بروز سالانه بیماری‌های مختلف ویروسی در ایالات متحده. زمان معرفی واکسن به وسیله فلش نشان داده شده است (اطلاعات برگرفته از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها).

واکسن‌های ویروسی

هدف از تولید واکسن‌های ویروسی این است که با استفاده از پاسخ ایمنی میزبان از بیماری‌های ویروسی پیشگیری نمود. واکسن‌های متعددی در کاهش بروز سالانه بیماری‌های ویروسی مؤثر بوده‌اند (شکل ۹-۳۰). واکسیناسیون مؤثرترین روش برای پیشگیری از عفونت‌های شدید ویروسی است.

الف) اصول کلی

در اثر پاسخ ایمنی میزبان علیه آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای که در سطح ذرات ویروس یا سطح سلول‌های آلوده به ویروس قرار دارند ایمنی ایجاد می‌شود. گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس، آنتی‌ژن‌های عمده ویروس‌های پوشش‌دار هستند. اگرچه حیوانات آلوده ممکن است آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های بخش مرکزی ویریون یا پروتئین‌های غیرساختمانی موثر در تکثیر ویروس، تولید نمایند؛ اما اعتقاد بر این است که این آنتی‌بادی‌ها نقشی در ایجاد مقاومت نسبت به عفونت بر عهده ندارند و یا اینکه نقش ناچیزی دارند.

برای بسیاری از بیماری‌های مهم انسانی واکسن‌هایی برای پیشگیری موجود است. واکسن‌های موجود که رایج می‌باشند (جدول ۸-۳۰)، در فصول مربوط به خانواده‌های خاص ویروسی و بیماری‌ها به طور کامل بحث شده‌اند.

در پیشگیری از عفونت ویروسی پاتوژنز آن نقش مؤثری دارد. در مقاومت نسبت به عفونت‌های ویروسی که فقط در غشاء مخاطی تکثیر می‌یابند (مثل رینوویروس‌ها، ویروس‌های آنفلوانزا و روتاویروس‌ها) یا از طریق مخاط تهاجم می‌کنند (مانند پاپیلوماویروس)، ایمنی مخاطی (IgA موضعی) نقش مهمی دارد. ویروس‌هایی مانند ویروس سرخک، پولیوویروس و ویروس هپاتیت B که از طریق خون منتشر می‌گردند توسط آنتی‌بادی‌های سرمی کنترل می‌شوند. در مقاومت علیه عفونت‌های سیستمیک مانند سرخک و هرپس ایمنی سلولی نیز نقش دارد.

برخی از خصوصیات یک ویروس یا یک بیماری ویروسی تولید واکسن مؤثر را ممکن است با مشکل مواجه سازد. برای مثال وجود سروتیپ‌های متعدد در رینوویروس‌ها و وجود منابع حیوانی مانند ویروس آنفلوانزا، تهیه واکسن را مشکل می‌سازد.

جدول ۸-۳۰. واکسن‌های ویروسی مورد تأیید در ایالت متحده آمریکا (۲۰۰۶)

موارد استفاده	واکسن	نوع	سوبسترای سلولی
معمول	هپاتیت A	کشته شده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی (MRC-5)
	هپاتیت B	زیرواحدی (HBsAg)	مخمر (DNA نوترکیب)
	آنفلوانزای A و B	کشته شده	تخم‌مرغ‌های جنین‌دار جوجه
	آنفلوانزای A و B	زنده (داخل بینی)	تخم‌مرغ‌های جنین‌دار جوجه
	سرخک	زنده	فیبروبلاست‌های جنین جوجه
	اوریون	زنده	تخم‌مرغ‌های جنین‌دار و فیبروبلاست‌های جنین جوجه
	پاپیلوما	زیرواحد (L1)	مخمر (DNA نوترکیب)
	پولیوویروس (IPV)	کشته شده	سلول‌های کلیه میمون (Vero)
	پولیوویروس (OPV)	زنده	سلول‌های کلیه میمون
	هاری	کشته شده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسان (MRC-5) یا سلول‌های دیپلوید ریه جنین میمون رزوس یا فیبروبلاست‌های جوجه
	روتاویروس[1]	زنده	سلول‌های کلیه میمون (Vero)
	سرخجه	زنده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی (WI-38)
	آبله مرغان	زنده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی (MRC-5)
	زونا	زنده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی (MRC-5)
وضعیت‌های خاص	آدنوویروس[2]	زنده	فیبروبلاست‌های دیپلوئید انسانی (WI-38)
	آنسفالیت ژاپنی[3]	کشته شده	مغز موش
	آبله	زنده	غدد لنفاوی گاو
	تب زرد[3]	زنده	تخم‌مرغ‌های جنین‌دار جوجه

1. واکسن زنده روتاویروس در سال ۱۹۹۹ از بازار جمع‌آوری گردید زیرا سبب پارگی روده شیرخواران می‌شود و واکسن تأیید شده در سال ۲۰۰۶ این عارضه را به دنبال نداشت.

2. توسط ارتش آمریکا استفاده می‌گردید اما اکنون در دسترس نیست.

3. در هنگام سفر به مناطق بومی استفاده می‌شود.

HBSAg، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B؛ IPV، واکسن پولیوی غیرفعال شده؛ OPV، واکسن خوراکی پولیو.

موانع دیگر شامل الحاق DNA ویروس به درون کروموزوم میزبان (مانند رتروویروس‌ها) می‌باشد و یا اینکه سلول‌های سیستم ایمنی میزبان توسط ویروس (ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان) مورد تهاجم قرار گیرد.

ب) واکسن‌های ویروسی کشته شده

واکسن‌های ویروسی غیرفعال شده (کشته شده) را با خالص‌کردن ترکیبات ویروسی و سپس غیرفعال‌کردن آن با روشی که کمترین آسیب را به پروتئین‌های ساختمانی ویروس وارد سازد تهیه می‌کنند. معمولاً با کمی فرمالین ویروس را غیرفعال می‌سازند. برای پیشگیری از بعضی از بیماری‌های ویروسی، فقط واکسن‌های ویروسی غیرفعال مصرف می‌شود.

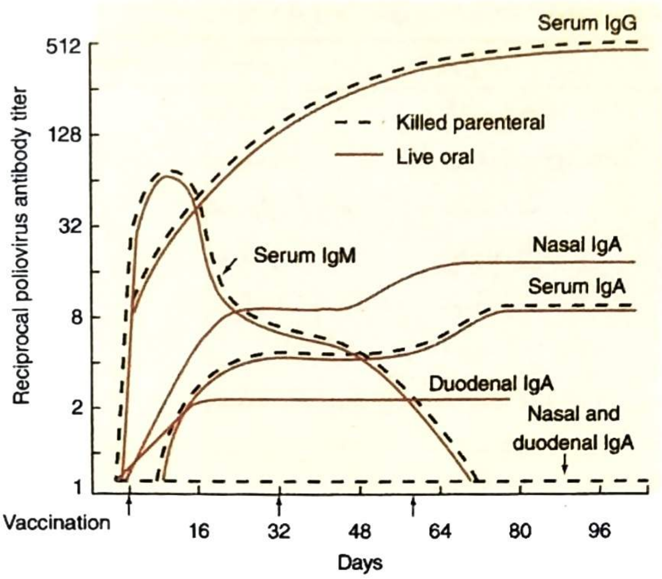
واکسن‌های ویروسی غیرفعال که از تمام ویریون، تهیه می‌شود، معمولاً آنتی‌بادی‌هایی علیه پروتئین‌های پوششی ویروسی در خون ایجاد می‌کنند و نسبت به ویروس مقاومت‌های گوناگونی ایجاد می‌نمایند (جدول ۹-۳۰). در مورد برخی از بیماری‌ها، واکسن‌های ویروسی کشته شده تنها انواع در دسترس در حال حاضر می‌باشند.

واکسن‌های ویروسی کشته شده‌ی تهیه شده از ویریون‌های کامل معمولاً تولید آنتی‌بادی در گردش را علیه پروتئین‌های پوشش ویروس نموده و بدین طریق مقادیری از مقاومت را به آن سویهٔ ویروسی ارائه می‌نمایند.

مزیت واکسن‌های ویروسی غیرفعال شامل عدم برگشت ویروس موجود در واکسن به حالت بیماریزایی می‌باشد و دیگر

جدول ۹-۳۰. مقایسه خصوصیات واکسن‌های ویروسی غیرفعال (کشته شده) و واکسن‌های زندهٔ ضعیف شده

خصوصیات	واکسن غیرفعال	واکسن زنده
تعداد دوزها	چند تا	یک
نیاز به ادجوانت	بله	خیر
طول دوره ایمنی	کوتاهتر	طولانی‌تر
تأثیر حفاظتی (شباهت با عفونت طبیعی)	کمتر	بیشتر
تولید ایمونوگلوبولین‌ها	IgG	IgG و IgA
ایجاد ایمنی مخاطی	ضعیف	بله
ایجاد ایمنی سلولی	ضعیف	بله
برگشت ویرولانس	خیر	ممکن است
دفع ویروس موجود در واکسن و انتقال بیماری به افراد غیرایمن	خیر	ممکن است
تداخل با سایر ویروس‌های میزبان	خیر	ممکن است
پایداری در درجه حرارت اتاق	بالا	پایین



شکل ۱۰-۳۰. پاسخ آنتی‌بادی ترشحی و سرمی نسبت به ویروس پولیو ضعیف شده خوراکی در برابر تزریق درون عضلانی واکسن پولیوی کشته شده

اینکه به دلیل موجود نبودن واکسن ضعیف شده ویروسی، این واکسن‌ها را می‌توان مورد استفاده قرار داد. معایب واکسن‌های ویروسی غیرفعال عبارتند از اینکه ایمنی به نسبت مختصری به وجود می‌آورند که نیاز به تکرار تزریق را جهت حفظ اثربخشی ملزم می‌نمایند، پاسخ‌ایمنی سلولی ضعیف، و ازدیاد حساسیت تصادفی به عفونت بعدی.

ج) واکسن‌های ویروسی زندهٔ ضعیف شده

واکسن‌های حاوی ویروس ضعیف شده از موتانت‌هایی که خاصیت آنتی‌ژنی این موتانت‌ها شبیه ویروس تیپ وحشی بوده اما قادر به ایجاد تمام مراحل بیماریزایی در بیمار نیستند (جدول ۹-۳۰) تهیه می‌شوند.

اساس ژنتیکی که اغلب واکسن‌های ویروسی تهیه می‌گردند ناشناخته است، چرا که آنها به‌طور تجربی توسط پاساژهای متوالی در حیوانات یا کشت‌های سلولی (معمولاً از یک گونهٔ متفاوت از میزبان طبیعی) انتخاب شده‌اند. همان‌طور که دربارهٔ ژن‌های ویروسی دخیل در بیماری‌زایی اطلاعات بیشتری آموخته می‌شود، ویروس‌های تخفیف حدت یافتهٔ کاندید برای واکسن می‌توانند در آزمایشگاه مهندسی شوند.

واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده دارای فوائدی می‌باشند: اثرشان بر روی سیستم ایمنی همانند عفونت طبیعی می‌باشد سبب تحریک تولید آنتی‌بادی به مدت طولانی می‌گردند، پاسخ ایمنی سلولی مطلوبی ایجاد می‌نمایند، آنتی‌بادی و مقاومت در محل ورود باکتری ایجاد می‌کنند (شکل ۱۰-۳۰). معایب واکسن‌های ضعیف شدهٔ ویروسی عبارتند از خطر برگشت به عفونت شدید، بیماریزایی بیشتر در میزبان‌های دچار نقص ایمنی، و محدودیت نگهداری و عمر مفید در برخی از موارد. به علاوه، عوامل شناخته نشده‌ای در استوک‌های این واکسن‌ها شناسایی شده‌اند (مانند پولیوویروس میمونی SV40، سیرکوویروس خوکی).

د) استفاده صحیح از واکسن‌های موجود

یک واکسن مؤثر ایجاد حفاظت مؤثر نخواهد نمود تا زمانی که با دوز مناسب به افراد حساس تجویز گردد. بروز سرخک در افرادی که واکسینه شدن را قبول نکرده‌اند به علت عدم دسترسی تمام گروه‌های جامعه به دورهٔ کامل ایمن‌سازی دیده می‌شود. اصطلاح ایمنی جمعیت (herd immunity) به این واقعیت اشاره دارد که ریسک عفونت در میان افراد حساس در یک جمعیت به وسیلهٔ حضور تعداد کافی افراد ایمن کاهش یافته است. این اثر بوسیلهٔ کاهش شاخص در شیوع موارد جدید بیماری حتی زمانی که تمامی افراد حساس واکسینه نشده باشند منعکس می‌گردد. به هر حال، حد آستانه ایمنی لازم برای این اثر حفاظتی غیر مستقیم به عوامل زیادی ازجمله انتقال‌پذیری عامل عفونی، ماهیت ایمنی القاشده

توسط واکسن، و انتشار این افراد ایمن بستگی دارد. افراد حفاظت شده به وسیلهٔ ایمنی جمعیت، در صورت تماس، حساس به عفونت باقی می‌مانند. این امر می‌تواند منجر به طغیان بیماری در صورتی که گروهی افراد حساس تجمع نمایند، مانند طغیان‌های اوریون در میان دانش‌آموزان دانشگاهی در ایالات متحده، بشود.

برخی از واکسن‌های ویروسی برای استفاده عموم مردم توصیه شده است، اما برخی واکسن‌ها تنها در شرایط خاص تحت خطر به علت شغل، مسافرت و روش زندگی توصیه می‌شود. به طور کلی، واکسن‌های ویروسی زنده برای زنان باردار و افراد دچار نقص ایمنی منع مصرف دارند.

هـ) دورنمای آینده

تولید واکسن‌های جدید با تکنولوژی‌های مدرن و بیولوژی مولکولی میسر شده است. برخی از این روش‌ها به منظور اجتناب از ورود اسید نوکلئیک ویروسی به فرآورده نهایی جهت افزایش ایمنی واکسن پدید آمده‌اند. موفقیت‌های نهایی این تکنیک‌ها در آینده مشخص خواهد شد.

۱. استفاده از تکنیک‌های DNA نوترکیب جهت واردنمودن ژنی به داخل ژنوم ویروسی غیربیماریزا که پروتئین مورد نظر را کد کند و بکارگیری آن جهت واکسیناسیون (مانند ویروس واکسینیا).
۲. در ساخت واکسن اجزایی از ویروس استفاده گردد که تولید آنتی بادی حفاظتی را تحریک نماید. به این طریق از بروز واکنش‌های نامطلوب در برابر واکسن کاسته می‌شود.
۳. استفاده از پروتئین‌های خالص شده از ویروس خالص‌سازی شده یا پروتئین‌های تولیدی از ژن‌های کلون شده (واکسن ویروسی نوترکیب هپاتیت B حاوی پروتئین‌های ویروس ساخته شده در سلول‌های مخمر است). بیان ژن‌های کلون شده گاهی منجر به ایجاد ذرات شبه‌ویروسی خالی (تهی) می‌شود.
۴. استفاده از پپتیدهای سنتزی که مشابه شاخص‌های آنتی‌ژنی در یک پروتئین ویروسی هستند. به این ترتیب احتمال برگشت بیماریزایی ویروسی وجود نخواهد داشت، زیرا اسید نوکلئیک ویروسی وجود ندارد و پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط پپتید سنتزی ضعیف‌تر از پروتئین طبیعی است.
۵. توسعه واکسن‌های خوراکی با استفاده از گیاهان ترانس‌ژنیک که آنتی‌ژن‌های ویروس بیماریزا را بیان می‌کنند. روش مقرون به صرفه و جدیدی می‌باشد.
۶. یک روش ساده، ارزان و ایمن استفاده از واکسن‌های ژنی (واکسن‌های DNA) است. در این روش پلاسمیدهای نوترکیب حامل ژن کدکننده پروتئین مورد نظر به میزبان تزریق و DNA پروتئین ایمنی‌زا را تولید می‌نماید.
۷. تجویز موضعی واکسن جهت تحریک تولید آنتی‌بادی در مکان ورود (مانند واکسن‌های آئروسلی جهت ویروس‌های بیماری تنفسی).

چکیدهٔ فصل

- بیماری‌زایی ویروسی فرآیندی است که در آن یک ویروس میزبانی را آلوده می‌کند.
- اغلب ویروس‌ها از طریق دستگاه تنفس و گوارش وارد میزبان‌هایشان می‌شوند.
- اغلب عفونت‌های ویروسی آشکار نمی‌باشند و منجر به بیماری بالینی نمی‌گردند.
- اغلب عفونت‌های ویروسی خودمحدودشونده هستند و به وسیلهٔ میزبان پاکسازی می‌شوند، ولی برخی منجر به عفونت‌های مزمن (پایدار) طولانی‌مدت می‌شوند.
- هم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و هم آداپتیو (هم اجزای همورال و هم سلولار) در بهبودی از عفونت‌های ویروسی اهمیت دارند.
- اینترفرون‌ها سیتوکین‌هایی هستند که در مرکزیت پاسخ ایمنی ذاتی ضد ویروسی میزبان قرار دارند.
- هم عامل ویروسی و هم میزبانی، ماحصل عفونت‌های ویروسی را تعیین می‌کنند.
- برخی ویروس‌ها در مکان اولیه ورود، ایجاد عفونت‌های موضعی می‌کنند؛ سایر ویروس‌ها گسترش یافته و در مکان‌های دورتر در بدن ایجاد بیماری می‌کنند.
- چند ویروس محدود جفت را در رحم آلوده کرده و ممکن است ایجاد آسیب جدی نموده و منجر به مرگ جنین یا نقص‌های مادرزادی گردند.
- داروهای ضد ویروسی کارآمد باید قادر به مهار انتخابی فعالیت‌های ویروسی و نه فرآیندهای سلولی شوند.
- واکسن‌های ویروسی مؤثرترین روش ممانعت از عفونت‌های ویروسی هستند؛ واکسن‌هایی علیه چندین بیماری ویروسی جدی وجود دارند.
- هر دوی واکسن‌های ویروسی کشته شده و زنده وجود دارند و هر کدام از آنها دارای مزایا و معایب خاصی هستند.

- تکنولوژی‌های جدید و تحقیقات ما را قادر به تولید داروهای ضد ویروسی و مسیرهای ساخت واکسن جدید می‌نمایند.

سؤالات مروری

۱ - اینترفرون‌ها در دفاع میزبان علیه عفونت‌های ویروسی نقش مهمی دارند. مکانیسم عملکرد آنها کدام است؟

(A) اینترفرون در سرم افراد سالم وجود دارد و نقش کنترل ویروسی را به عهده دارد.

(B) اینترفرون ذرات ویروسی را پوشانده و از اتصال آنها به سلول ممانعت می‌نماید.

(C) اینترفرون یک یا چند پروتئین سلولی را سنتز می‌نماید که از ترجمه یا نسخه‌برداری ممانعت می‌نماید.

(D) سلول آلوده به ویروس را حفاظت و از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند.

۲ - یک دختر ۹ ساله به دلیل تب و سرفه مداوم به اورژانس مراجعه می‌کند در معاینه ریه چپ صدای رال شنیده می‌شود. با اشعه X ارتشاح در ریه چپ او مشهود است و تشخیص پنومونی داده می‌شود. کدام مورد احتمالاً عامل بیماری وی می‌باشد؟

(A) روتاویروس

(B) رینوویروس

(C) آدنوویروس

(D) ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی

(E) کوکساکی‌ویروس

۳ - کدام یک از گزینه‌های زیر در ایجاد بیماری‌های ویروسی یک اصل اساسی است؟

(A) یک نوع ویروس فقط یک سندرم خاص ویروسی ایجاد می‌کند.

(B) بسیاری از عفونت‌های ویروسی بدون علامت بوده و بیماری کلینیکی ایجاد نمی‌کنند.

(C) براساس شکل ویروس می‌توان نوع بیماری ویروسی را پیش‌بینی کرد.

(D) هر تیپ ویروسی تنها یک سندرم خاص را موجب می‌شود.

۴ - پوست یک سد محکم و غیرقابل نفوذ در برابر ویروس عمل می‌کند، اما برخی ویروس‌ها قادر به شکستن این سد بوده و در میزبان عفونت ایجاد می‌نمایند. کدام یک از ویروس‌های زیر از طریق خراش‌های پوستی قادر به ورود و نفوذ هستند؟

(A) آدنوویروس (B) روتاویروس

(C) رینوویروس

(D) پاپیلوماویروس (E) ویروس آنفلوانزا

۵ - یک مرد ۴۰ ساله مبتلا به ایدز با CD4 پایین و مقدار ویروسی بالا مراجعه می‌نماید. درمان بسیار فعال ضد ویروسی (HAART) برای او تجویز می‌گردد. یکی از رژیم‌های درمانی، آنالوگ نوکلئوزیدی است که ترانس‌کریپتاز معکوس را مهار می‌کند و هم علیه HIV و هم HBV موثر است. این دارو کدام است؟

(A) آسیکلوویر (B) آمانتادین

(C) ریباویرین (D) ساکوایناویر

(E) لامیوودین (F) فوزئون

۶ - در مورد بیمار ایدزی سوال ۵، داروی انتخابی دوم یک داروی شبه پپتیدی است که در پیش‌سازهای پروتئین ساختمانی ویروس شکاف و آن را تجزیه می‌نماید، این دارو کدام است؟

(A) آسیکلوویر (B) آمانتادین

(C) ریباویرین (D) ساکوایناویر

(E) لامیوودین (F) فوزئون

۷ - یک خانم ۶۳ ساله جهت درمان لوسمی بستری می‌شود. یک روز بعد از بستری‌شدن به تب و لرز، سرفه، سردرد و درد عضلانی دچار می‌گردد. او می‌گوید که چند روز قبل همسر او نیز بیماری مشابهی داشته است. درباره اپیدمی بیماری تنفسی در کارکنان بخش شیمی‌درمانی و بیماران آن بخش نگرانی‌هایی وجود دارد. جهت پیشگیری کارمندان و بیماران یک آمین سنتزی که با ممانعت از پوشش‌برداری ویروسی قادر به مهار ویروس آنفلوآنزای A می‌باشد، تجویز می‌گردد. این دارو کدام است؟

(A) آسیکلوویر (B) آمانتادین

(C) ریباویرین (D) ساکوایناویر

(E) لامیوودین (F) فوزئون

۸ - دربارهٔ برتری واکسن‌های ویروسی کشته شده نسبت به واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده کدام گزینه صحیح است؟

(A) واکسن‌های ویروسی غیرفعال در مقایسه با واکسن‌های زنده ضعیف شده، پاسخ‌های ایمنی را به میزان بیشتری تحریک می‌نمایند.

(B) واکسن‌های ویروسی کشته شده به عفونت‌های طبیعی شباهت بیشتری دارند.

(C) واکسن‌های ویروسی غیرفعال از جهت انتقال ویروس به افراد حساس خطری ندارند.

(D) واکسن‌های ویروسی غیرفعال به دلیل ایجاد ایمنی مخاطی مناسب علیه عفونت‌های تنفسی مؤثر می‌باشند.

۹ - در ایالت متحده آمریکا امروزه کدام یک از واکسن‌های هپاتیت B استفاده می‌گردد؟

(A) واکسن پپتیدی سنتزی
(B) واکسن ویروسی غیرفعال
(C) واکسن ویروسی زنده ضعیف‌شده
(D) واکسن زیرواحدی که با استفاده از DNA نوترکیب تولید می‌شوند.

۱۰ - کدام یک از عبارات زیر، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس را بهتر توصیف می‌کند؟

(A) بر روی اجزای پروتئینی ویروس که در سطح خارجی ذره وجود دارند، مؤثر می‌باشند.
(B) بعد از عفونت ویروسی، در بدن میزبان زودتر از اینترفرون ظاهر می‌شوند.
(C) علیه توالی‌های اسید نوکلئیک ویروسی مؤثر هستند.
(D) تنها در پاسخ به ویروس‌های بیماریزا تولید می‌گردند.
(E) در ایمنی علیه عفونت ویروسی اهمیت کمی دارند.

۱۱ - بیشتر ویروس‌ها، مجرای تنفسی را به عنوان راه ورود برای آغاز عفونت به کار می‌برند. کدام‌یک از گروه‌های ویروسی زیر اینکار را انجام نمی‌دهد؟

(A) آدنوویروس (B) کوروناویروس
(C) هپادناویروس (D) پارامیکسوویروس
(E) پاکس ویروس

۱۲ - کدام‌یک از واکسن‌های ویروسی تأیید شده زیر، یک واکسن زیرواحدی تهیه شده توسط تکنولوژی DNA نوترکیب می‌باشد؟

(A) سرخک - اوریون - سرخجه
(B) واریسلا
(C) هپاتیت A (D) پاپیلوما
(E) روتاویروس (F) هاری

۱۳ - کدام‌یک از ویروس‌های زیر، شایع‌ترین عامل عفونت‌های نوزادی در امریکا می‌باشد؟

(A) سرخجه (B) پاروویروس B_{19}
(C) هپاتیت B (D) سیتومگالوویروس
(E) وراپسلا (F) HIV

۱۴ - کدامیک از گفته‌های زیر در مورد اینترفرون‌ها صحت کمتری دارد؟

(A) اینترفرون‌ها پروتئین‌هایی هستند که دفاع‌های میزبانی را به طرق مختلفی تحت تأثیر قرار می‌دهند، یکی از آنها القای وضعیت ضد ویروسی است.
(B) اینترفرون‌ها تنها توسط سلول‌های آلوده شدهٔ ویروسی ساخته می‌شوند.
(C) اینترفرون‌ها طیف وسیعی از ویروس‌ها، نه فقط ویروسی که اینترفرون را القا نموده است، مهار می‌کنند.
(D) اینترفرون‌ها ساخت ریبونوکلئازی را که mRNA ویروسی را تجزیه می‌نماید، القا می‌نمایند.

۱۵ - تمامی گفته‌های زیر در رابطه با واکسن‌های ویروسی صحیح می‌باشد بجز:

(A) در واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافته، ویروس توانایی خود را در ایجاد بیماری از دست داده است ولی توانایی خود را در القای آنتی‌بادی خنثی‌کننده حفظ نموده است.
(B) در واکسن‌های زندهٔ تخفیف حدت یافته، احتمال برگشت به شکل بیماری‌زا، دغدغه است.
(C) ایمنی مخاطی IgA در واکسن‌های غیرفعال‌سازی شده معمولاً القا می‌گردد.
(D) ایمنی حفاظت بخش در واکسن‌های غیر فعال‌سازی شده، اغلب بوسیلهٔ تولید IgG ایجاد می‌گردد.

پاسخ‌ها

۱ - C	۲ - D	۳ - B	۴ - D	۵ - E
۶ - D	۷ - B	۸ - C	۹ - D	۱۰ - A
۱۱ - C	۱۲ - D	۱۳ - D	۱۴ - B	۱۵ - C

فصل

۳۱ پاروویروس‌ها

پاروویروس‌ها ساده‌ترین ویروس‌های حیوانی در گروه ویروس‌های حاوی DNA می‌باشند. توانایی اندکی برای کدکردن ژن‌ها دارند، به همین دلیل تکثیر ویروس در سلول میزبان به عفونت‌های کمکی دیگر بستگی دارد. پاروویروس B_{19}، بیماریزای انسانی می‌باشد و تمایل به سلول‌های پیش‌ساز گلبول‌های قرمز (اریتروئید) دارد. این باکتری عامل ایجاد **اریتمای عفونی** (Erythema Infectiosum) یا **بیماری پنجم** (Fifth disease) که یک اگزانتم شایع دوران کودکی است. سندرم **درد چند مفصل** (Polyarthralgia) در بالغین طبیعی ایجاد می‌کند. در بیماران دچار اختلالات همولیتیک **بحران آپلاستیک** (Aplastic crisis) را موجب می‌شود و در افراد با مهار سیستم ایمنی کم‌خونی مزمن ایجاد و باعث مرگ جنین می‌گردد. بوکاویروس انسانی، در نمونه‌های ترشحی کودکان دچار بیماری حاد تنفسی و در نمونه‌های مدفوع شناسایی شده است، اما نقش آن در بیماری مشخص نشده است.

جدول ۱-۳۱. خصوصیات مهم پاروویروس‌ها

ویریون: بیست وجهی، قطر ۲۶-۱۸ نانومتر، حاوی ۳۲ کپسومر
ترکیب: DNA (۲۰ درصد)، پروتئین (۸۰ درصد)
ژنوم: DNA تک‌رشته‌ای، خطی، ۵/۶ کیلوباز، وزن مولکولی ۲-۱/۵ میلیون دالتون
پروتئین‌ها: یک پروتئین اصلی (VP_2) و یک پروتئین فرعی (VP_1)
پوشش: ندارد
تکثیر: درون هسته سلول انجام می‌گیرد و وابسته به تقسیم سلول میزبان است.
خصوصیات برجسته:
از نظر محیطی پایدار است.
پاتوژن انسانی، B_{19}، دارای گرایش به سلول‌های پیش‌ساز گلبول قرمز دارد.

خصوصیات پاروویروس‌ها

مهم‌ترین ویژگی‌های پاروویروس‌ها در جدول ۱-۳۱ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که این خانواده شامل هر دو نوع از ویروس‌های دارای توان تکثیر خودبخودی و پاروویروس‌های ناقص که برای تکثیر محتاج ویروس کمکی هستند، می‌باشد.

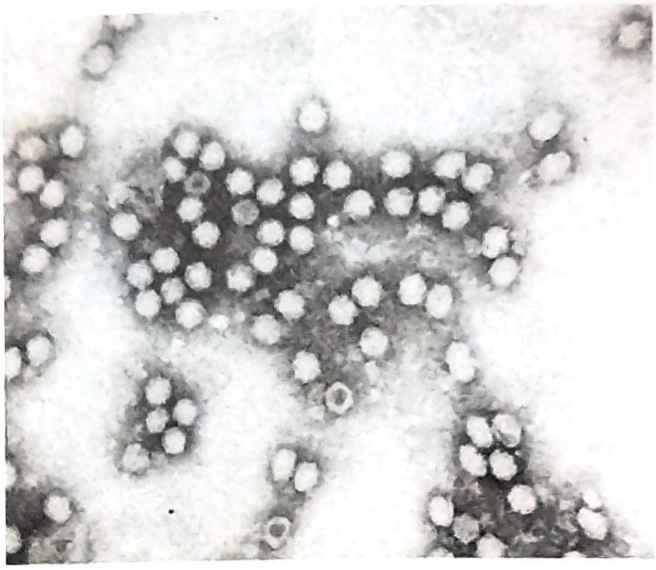
ساختمان و ترکیب ویروس

پاروویروس‌ها ذارت بیست وجهی، بدون پوشش به قطر ۲۶-۱۸ نانومتر هستند (شکل ۱-۳۱). وزن مولکولی این ذرات $۵/۵-۶/۲×۱۰^۶$ و چگالی شناوری $۱/۳۹-۱/۴۲g/cm^3$ است. این ویریون‌ها به غیرفعال‌شدن به شدت مقاوم می‌باشند. در pH حدود ۳ و ۹ در حرارت ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه پایدار می‌باشند؛ اما توسط فرمالین، بتا پروپیولاکتون و عوامل اکسیدکننده غیرفعال می‌شوند.

ویریون‌ها دو پوشش پروتئینی دارند که سنتز آنها توسط یک توالی مشترک DNA انجام می‌گیرد. حدود ۹۰ درصد پروتئین ویریون را پروتئین اصلی کپسید یعنی VP2، تشکیل می‌دهد. ژنوم این ویروس زنجیر منفرد DNA خطی 5kb می‌باشد. پاروویروس کامل معمولاً فقط حاوی رشته‌های DNA مکمل mRNA ویروسی می‌باشد، اما ویروس‌های ناقص دارای زنجیره‌های DNA از هر دو نوع (مثبت و منفی) می‌باشند که با فرکانس برابر و جدا از هم درون ویریون قرار دارند.

طبقه‌بندی

پاروویریده دارای دو زیرخانواده می‌باشد: **پاروویرینه** (Parvovirinae) مهره‌داران و **دنسوویرینه** (Densovirinae)



شکل ۱-۳۱. عکس میکروسکوپ الکترونی از ذرات پاروویروس

حشرات را آلوده می‌کند. پاروویرینه خود شامل پنج جنس می‌باشد. پاروویروس انسانی B_{19} غالب‌ترین عضو جنس اریتروپاروویروس است. سه بوکاویروس انسانی در جنس بوکاویروس (Bocavirus) قرار دارند. ویروس پان‌لکوپنی گربه (Feline Panleukopenia) و پاروویروس سگ، هر دو عوامل مهم بیماری مهره‌داران، به عنوان اعضاء جنس پروتوپاروویروس طبقه‌بندی می‌شوند و از بیشتر حیوانات دیگر نیز ایزوله می‌گردند. جنس Dependovirus شامل ویروس‌های ناقص بوده و برای تکثیر به یک ویروس کمکی (معمولاً آدنوویروس) نیاز دارند. ویروس‌های وابسته به آدنوویروس انسانی (Human adenoassociated virus) با هیچ بیماری مرتبط نمی‌باشند.

تکثیر پاروویروس

کشت پاروویروس B19 انسانی مشکل است. فقط پیش‌سازهای اریتروئیدی اولیه به عنوان سلول‌های مجاز جهت عفونت با B19 شناسایی گشته‌اند. آنتی‌ژن گروه خونی P (گلوبوزید) گیرندهٔ سلولی پاروویروس B19 می‌باشد. این آنتی‌ژن بر روی اریتروسیت‌های بالغ، پیش‌سازهای اولیه گلبول قرمز، مگاکاریوسیت‌ها، سلول‌های آندوتلیال، جفت، کبد و قلب جنین مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده محدودیت میزبانی پاروویروس B19 می‌باشد. اینتگرون $\alpha5\beta_1$ به عنوان یک کو - رسپتور برای ورود B19 در نظر گرفته می‌شود.

تکثیر پاروویروس‌ها بستگی به عملکرد سلول میزبان دارد. در هسته سلول میزان تکثیر DNA ویروسی اتفاق می‌افتد. پاروویروس در سلول در حال استراحت قادر به تحریک آغاز سنتز DNA نمی‌باشد، از اینرو آنها باید سلول‌های درحال تقسیم را آلوده کنند. در تکثیر ویروس یک یا چند DNA پلیمراز سلولی دخالت دارند. پروتئین غیر ساختمانی، NS1، برای تکثیر ویروس مورد نیاز است. دو پروتئین کپسیدی وجود دارد. تکثیر ویروس منجربه مرگ سلول می‌گردد.

عفونت‌های پاروویروس در انسان

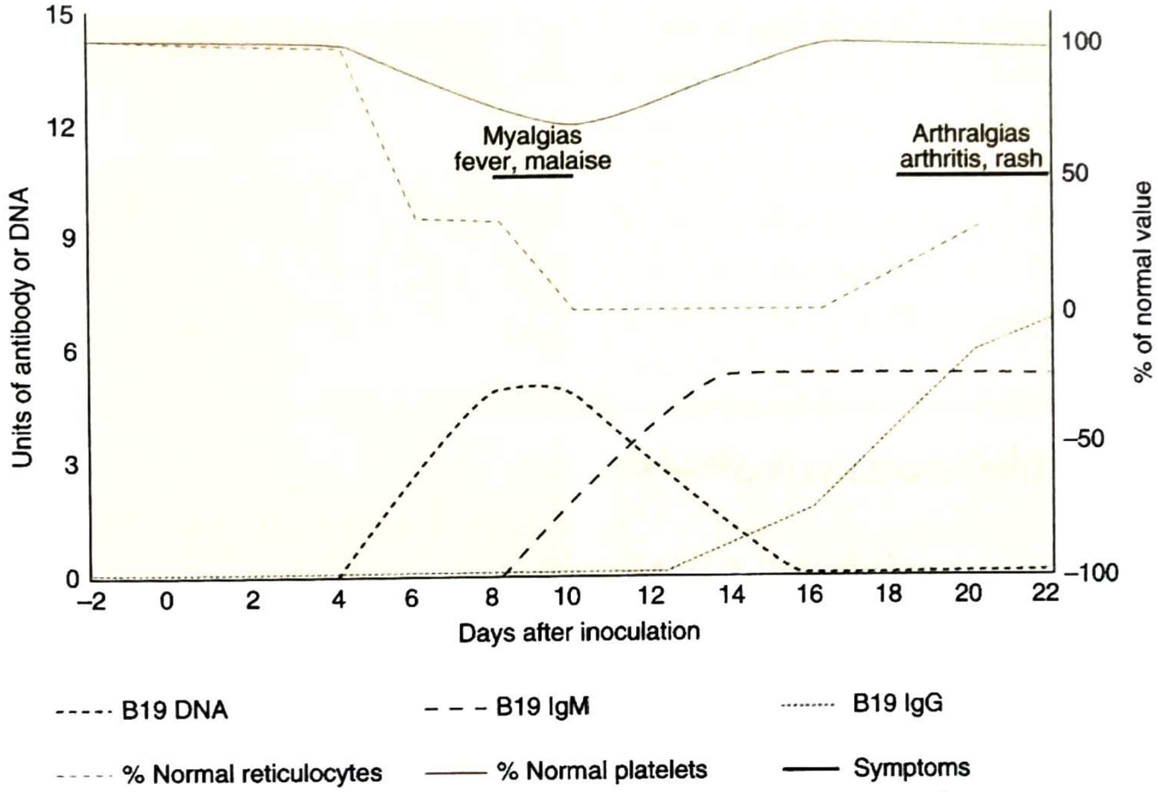
پاتوژنز و آسیب‌شناسی

پاروویروس انسانی B19 عامل چندین بیماری است (جدول ۲-۳۱) ویروس B19 بیماری‌های متعددی ایجاد می‌کند (شکل ۲-۳۱). هدف‌های اصلی پاروویروس B19 سلول‌های نابالغ پیش‌ساز گلبول‌های قرمز انسانی می‌باشند. مغز استخوان بزرگسالان و کبد جنین مکان‌های مهم تکثیر ویروس در بیماران می‌باشند. تکثیر ویروس سبب مرگ سلولی می‌گردد و در تولید گلبول‌های قرمز خون اختلال ایجاد می‌کند. بیوپسی‌های مغز استخوان در بیماران آلوده توقف بلوغ اریتروسیت‌ها را توأم با انکلوزیون‌های درون سلولی اریتروبلاست نشان می‌دهند. در بیمارانی که نقص سیستم ایمنی دارند پاروویروس B19 عفونت پایدار ایجاد می‌نماید که به کم‌خونی مزمن منجر می‌گردد. عفونت‌های مزمن ممکن است کم‌خونی شدیدی در جنس ایجاد و موجب مرگ جنین گردند.

از آنجا که پاروویروس‌های ناقص برای تکثیر به سلول‌های میزبان در حال تقسیم نیاز دارند، مشخص شده است که بیماری‌های پاروویروس ویژگی هدف را نشان می‌دهند (شکل ۳-۳۱).

متعاقب عفونت ویروسی آنتی‌بادی‌های (IgM) و IgG ایمونوگلوبولین M اختصاصی ضدویروس تولید می‌شوند. در بیماران با نقص سیستم ایمنی که قادر به تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده نیستند، عفونت پایدار پاروویروسی اتفاق می‌افتد که سبب آنمی می‌شود. میزان پایین DNA ویروس B19 در خون، پوست، لوزه، کبد و بافت‌های سینوویال داوطلبین با نقص ایمنی شناسایی کرده‌اند. راش‌های (بثورات) پوستی که در اثر اریتمای عفونی ظاهر می‌گردد ناشی از کمپلکس ایمنی می‌باشد.

در خون و ترشحات تنفسی بیماران آلوده پاروویروس B19 قابل مشاهده است. احتمالاً ویروس از طریق تنفس انتقال می‌یابد. تاکنون دفع ویروس از طریق ادرار یا مدفوع مشاهده



شکل ۲-۳۱. یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی که طی عفونت پاروویروس B19 انسانی در داوطلبین بزرگسال مشاهده می‌شود. در مرحله اولیه بیماری علایمی شبه آنفلوانزا همزمان با ویرمی وجود دارد (روزهای ۱۲-۶)؛ در مرحله دوم بیماری بثورات پوستی از روز هیجدهم ظاهر می‌شوند.

نشده است. این ویروس از طریق تزریق خون یا فرآورده‌های خونی آلوده (فاکتورهای انعقادی و تجمعات ایمونوگلوبولین) و از مادر به جنین منتقل می‌گردد. چون این ویروس به روش‌های غیرفعال کردن ویروس‌های دارای پوشش مقاوم می‌باشد، به همین دلیل ممکن است در برخی از فرآورده‌های انعقادی وجود داشته باشد. میزان آنتی‌بادی‌های B19 در میان اشخاص هموفیلی نسبت به جمعیت‌های معمولی بالاتر است. با وجود این، میزان کمی از ویروس در فرآورده‌های خونی قادر به ایجاد بیماری است که ناشناخته است.

بیماریزایی عفونت بوکاویروس در حال حاضر مشخص نمی‌باشد، هر چند برخی از مطالعات حضور آن را با بیماری تنفسی مرتبط دانسته‌اند. با توجه به آنکه این ویروس در نمونه‌های تنفسی یافت شده است، به نظر می‌رسد که آلوده کنندهٔ دستگاه تنفسی باشد و بتواند از طریق تنفسی منتقل شود. چندین پاروویروس بیماریزای حیوانی در سلول‌های مخاطی روده تکثیر کرده و موجب ایجاد اینتریت (التهاب روده) می‌گردند. در تطابق با ماهیت پایداری بالای آنها، پاروویروس‌ها در مواد آزمایشگاهی آلوده نیز یافت می‌شوند.

یافته‌های بالینی

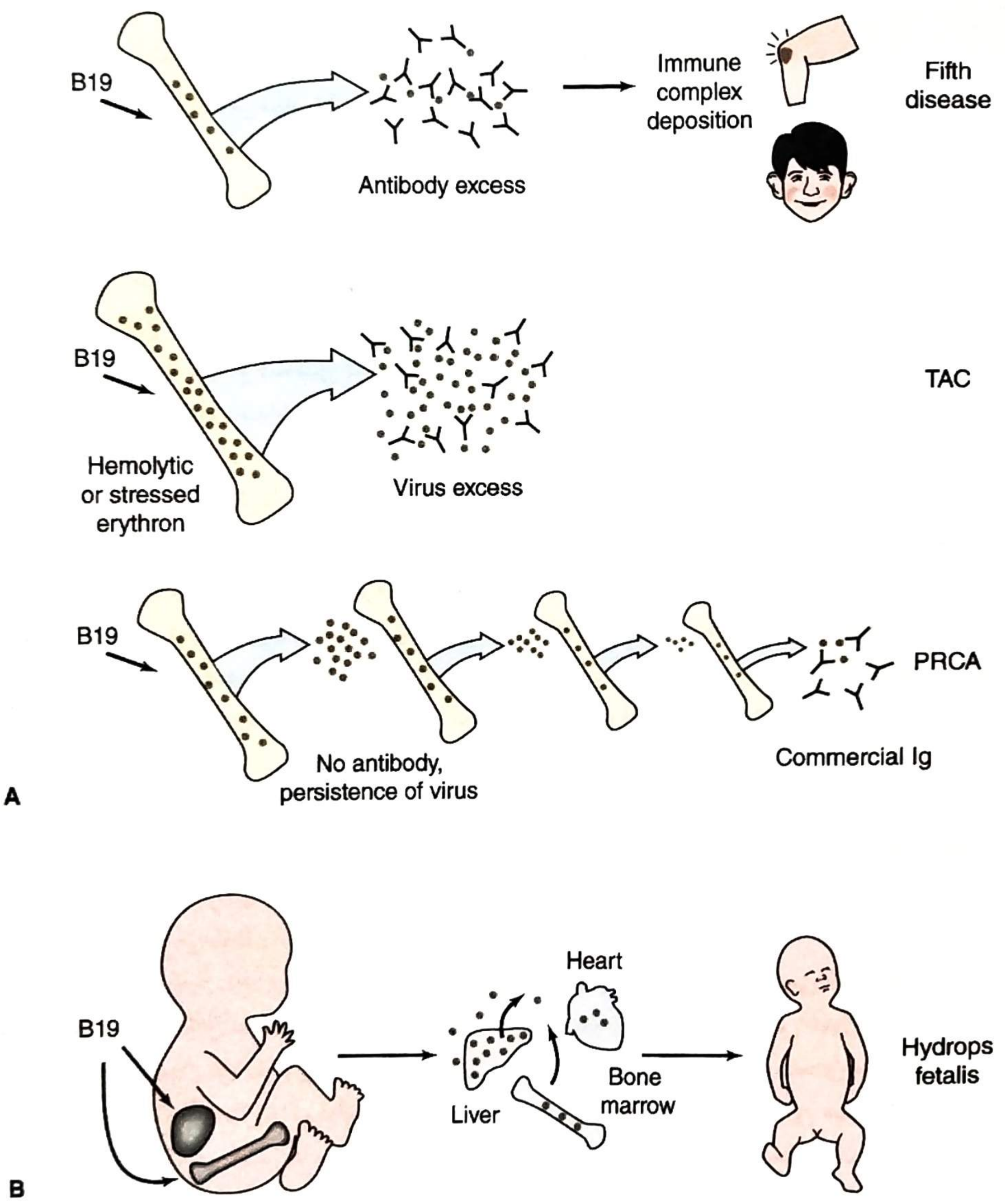
الف) اریتم عفونی (بیماری پنجم)

اریتم عفونی یا بیماری پنجم یکی از شایع‌ترین تظاهرات عفونت پاروویروس B19 انسانی است. در کودکانی که در سنین مدرسه هستند این بیماری شایع‌تر می‌باشد و گاهی بزرگسالان نیز به این بیماری مبتلا می‌گردند. تب و علایم عفونی خفیف ممکن است به صورت بثورات پوستی شبیه گونه سیلی خورده بروز نماید (شکل ۴-۳۱). درگیری مفاصل، در بزرگسالان ویژگی بارز بیماری است و بیشتر مفاصل دست و زانوها اغلب درگیر می‌شوند. علایم شبیه آرتریت روماتوئید است و ممکن است هفته‌ها، ماه‌ها یا سال‌ها آسیب مفصلی باقی بماند. این بیماری هم به صورت اسپورادیک و هم به صورت اپیدمیک گزارش شده است.

دوره کمون این بیماری معمولاً ۲-۱ هفته است که گاهی تا ۳ هفته هم ممکن است طول بکشد. یک هفته بعد از آلودگی با ویروس، ویرمی ظاهر می‌شود و به مدت ۵ روز ادامه می‌یابد. در دورانی که ویرمی وجود دارد در مایع حاصل از شستشوی بینی و گلو ویروس قابل مشاهده است که نشان می‌دهد ترشحات

جدول ۲-۳۱. بیماری‌های انسانی مرتبط با پاروویروس B19

سندرم	میزبان یا شرایط	یافته‌های بالینی
بیماری پنجم	کودکان ، بزرگسالان	بثورات پوستی، التهاب مفصل، درد مفصل
بحران آپلاستیک گذرا	وجود همولیز	کم‌خونی شدید و حاد
آپلازی خاص گلبول‌های قرمز	نقص ایمنی	کم‌خونی مزمن
هیدروپس جنینی	جنین	کم‌خونی کشنده



شکل ۳-۳۱. پاتوژنز بیماری ایجادشده به وسیله پاروویروس B19. **A**: در کودکان و بزرگسالان (TAC = بحران آپلاستیک موقت؛ PRCA، آپلازی خاص گلبول‌های قرمز) **B**: عفونت‌های جنینی.

مجرای تنفسی فوقانی و گلو به احتمال زیاد در انتشار ویروس نقش دارند. در خاتمه هفته اول نخستین مرحله بیماری ظاهر می‌گردد و با علایمی نظیر تب، بی‌قراری، دردهای عضلانی، لرز و خارش همراه است. اولین مرحله بیماری با زمان ویرمی و با دوره‌ای که در آن کمپلکس‌های ایمنی IgM ضد پاروویروس قابل شناسایی است، انطباق دارد. بعد از یک دورهٔ کمون حدود ۲ هفته مرحلهٔ دوم بیماری آغاز می‌شود. ظهور یک راش اریتماتوس در صورت و راش نواری شکل در اندام‌ها یا تنه در طی این دوره ممکن است با شکایاتی از گرفتاری مفاصل به خصوص در بزرگسالان همراه باشد. دوره بیماری کوتاه بوده و طی ۲ یا ۴ روز بثورات پوستی ناپدید می‌شوند، اما علائم گرفتاری مفصل ممکن است به مدت طولانی‌تری ادامه یابد.

ب) بحران آپلاستیک گذرا

پاروویروس B19 عامل بحران آپلاستیک گذراست که کم‌خونی همولیتیک مزمن در بیماران مبتلا به کم‌خونی داسی‌شکل و تالاسمی را ممکن است ایجاد نماید و همچنین در بزرگسالان کم‌خونی همولیتیکی اکتسابی ایجاد نماید. بعد از پیوند مغز استخوان ممکن است بحران آپلاستیک موقت ظاهر شود. در این سندرم، توقف ناگهانی سنتز گلبول‌های قرمز خون در مغز استخوان رخ داده که نبود پیش‌ساز گلبول‌های قرمز را در مغز استخوان نشان می‌دهد و با کم‌خونی شدیدی همراه می‌باشد. عفونت پاروویروس با کاهش تولید گلبول‌های قرمز سبب کاهش میزان هموگلوبین می‌شود. این توقف موقتی در تولید گلبول‌های قرمز خون فقط در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن که عمر گلبول‌های قرمز کوتاه است ظاهر می‌شود. در یک شخص طبیعی توقف ۷ روزه در تولید گلبول قرمز معمولاً علایم آشکاری از کم‌خونی را ظاهر نمی‌کند. بثورات پوستی در تعداد کمی از بیماران مبتلا به کم‌خونی، ظاهر می‌شود. در مرحله ویرمی علایم بحران آپلاستیک موقت بروز می‌نماید.

ج) عفونت B19 در بیماران دچار نارسایی ایمنی

در مبتلایان به نقص سیستم ایمنی پاروویروس B19 ممکن است عفونت پایدار، مهار مغز استخوان و کم‌خونی مزمن ایجاد نماید. این بیماری آپلازی خالص گلبول‌های قرمز نام دارد. کم‌خونی ایجاد شده شدید بوده و بیماران به تزریق خون نیاز دارند. در مبتلایان به نقص ایمنی مادرزادی، بدخیمی‌ها، ایدز و گیرندگان پیوند اعضاء این عفونت مشاهده می‌شود.



شکل ۴-۳۱. اریتمای عفونی (اریتما اینفکتیوزوم یا بیماری پنجم). تظاهر مرسوم «گونهٔ سیلی خورده» راش بر روی صورت.

د) عفونت B19 در دوران بارداری

عفونت مادرزادی با پاروویروس B19 برای جنین خطرناک است و در اثر کم خونی شدید می‌تواند به هیدروپس جنینی و مرگ و میر جنین منجر شود. در دوران بارداری خطر عفونت با پاروویروس کم است و دفع جنین در کمتر از ۱۰ درصد از عفونت‌های اولیه مادرزادی رخ می‌دهد. اغلب قبل از هفتهٔ بیستم حاملگی مرگ جنین رخ می‌دهد. با وجود اینکه انتقال داخل رحمی پاروویروس مکرراً رخ می‌دهد (با تخمین میزان انتقال ۳۰٪ یا بیشتر)، اما شواهدی مبنی بر ایجاد ناهنجاری‌های جنینی توسط عفونت با این ویروس وجود ندارد. انتقال از مادر به جنین ممکن است در اغلب زنان باردار با میزان ویروس بالای پلاسما اتفاق بیفتد.

ه) عفونت تنفسی و گوارشی بوکاویروس انسانی

بوکاویروس انسانی در ۱۱/۳-۱/۵ ٪ نمونه‌های مجرای تنفسی کودکان دچار عفونت‌های تنفسی شناسایی شده است. این ویروس در بین کودکان دچار خس خس حاد شایع می‌باشد. به هر حال بوکاویروس اغلب در عفونت‌های مخلوط همراه با سایر ویروس‌ها دیده شده است، بنابراین معلوم نیست که بوکاویروس عامل بیماری تنفسی حاد در کودکان باشد. این ویروس در حدود ۳٪ نمونه‌های مدفوع کودکان دچار گاستروانتریت حاد شناسایی شده است. عفونت همزمان با سایر پاتوژن‌های روده‌ای بالا است، از اینرو نقش‌سببی بوکاویروس در گاستروانتریت قطعی نیست.

تشخیص آزمایشگاهی

شناسایی DNA ویروسی حساس‌ترین تست برای اثبات عفونت ویروسی می‌باشد. تست‌های موجود شامل هیبریداسیون dot-blot روی سرم یا ترشحات بافتی، هیبریداسیون in situ بافت فیکس شده و واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز می‌باشند. در سرم، گلبول‌های خونی، نمونه‌های بافتی و ترشحات تنفسی DNA پاروویروس B19 مشاهده شده است. در طی عفونت حاد میزان ویروس در خون می‌تواند تقریباً به 10^{11} کپی ژنوم در هر میلی‌لیتر برسد. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) براساس B19 ممکن است به دلیل اختلاف توالی، مانع شناسایی سوش‌های غیر B19 گردد. تنها روش ارزیابی موجود برای بوکاویروس انسانی، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) می‌باشد. DNA بوکاویروس در سرم، بزاق، نمونه‌های مدفوع و نمونه‌های تنفسی شناسایی شده است.

آزمایشات سرولوژی انجام می‌شوند تا تماس اخیر یا گذشته با پاروویروس B19 را تعیین نمایند. شناسایی آنتی‌بادی IgM ضد پاروویروس B19، نشان‌دهنده عفونت اخیر است. ۳-۲ ماه پس از عفونت این آنتی‌بادی پایدار می‌ماند. آنتی‌بادی IgG علیه اپی‌توپ‌های کنفورماسیونی VP1 و VP2 سال‌ها باقی می‌ماند، اگرچه در افراد مبتلا به نقص ایمنی و عفونت مزمن B19 ممکن است آنتی‌بادی مشاهده نشود. در صورتی که عیار ویروس‌ها بالا باشد.

با تست‌های شناسایی آنتی‌ژن می‌توان آنها را در نمونه‌های کلینیکی شناسایی نمود. در بافت‌های جنینی و مغز استخوان به منظور شناسایی آنتی‌ژن‌های پاروویروس B19 می‌توان از ایمونوهیستوشیمی استفاده نمود.

کشت این ویروس مشکل بوده و برای تشخیص عفونت ویروس‌ها را ایزوله نمی‌کنند.

اپیدمیولوژی

ویروس B19 در همه جا حضور دارد. عفونت با این ویروس در تمام طول سال و در تمام گروه‌های سنی و به صورت اسپورادیک یا اپیدمیک رخ می‌دهد. عفونت با پاروویروس در دوران کودکی شایع است و آنتی‌بادی علیه این ویروس اغلب در سنین ۱۹-۵ سالگی تولید می‌شود و ۶۰ درصد بزرگسالان و ۹۰ درصد سالمندان آنتی‌بادی علیه این ویروس را در بدن خود دارند.

به نظر می‌رسد که انتقال عفونت B19 از طریق مجرای تنفسی باشد. انتقال در بین افراد خانواده (برادر و خواهر) احتمالاً مسیر مهم سرایت است. فرزندان بزرگتر خانواده اغلب منبع عفونت مادر در دوران بارداری هستند. میزان سرایت به افراد حساس ۲۰ تا ۵۰ درصد است.

مواردی از انتقال پاروویروس B19 از بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک به کارکنان بیمارستان گزارش شده است. در طی دوره بیماری، این بیماران عفونی هستند، در صورتی که مبتلایان به بیماری پنجم احتمالاً تا زمان ظهور بثورات پوستی عفونی و آلوده‌کننده نمی‌باشند.

اپیدمیولوژی بوکاویروس انسانی مشخص نیست. این ویروس در کودکان شناسایی شده و احتمالاً توزیع جهانی خواهد داشت.

درمان

درمان بیماری پنجم و بحران آپلاستیک گذرا به صورت علامتی می‌باشد. بیمار در حالت بحران آپلاستیک موقت ممکن است به تزریق خون نیاز داشته باشد.

فرآورده‌های ایمونوگلوبولین‌ها که به صورت تجاری موجود هستند حاوی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده پاروویروس انسانی هستند که می‌توان جهت درمان یا بهبودی علایم عفونت پایدار ویروس B19 در بیماران مبتلا به نارسایی سیستم ایمنی و کم‌خونی استفاده نمود.

درمانی برای عفونت‌های بوکاویروس انسانی وجود ندارد.

پیشگیری و کنترل

علیه پاروویروس انسانی هیچ واکسنی موجود نیست، اگرچه دورنمای آینده خوبی برای تولید واکسن وجود دارد. علیه پاروویروس‌های حیوانی در گربه، سگ و خوک واکسن‌های مؤثری وجود دارد، اما هیچ داروی ضد ویروسی وجود ندارد.

به منظور جلوگیری از انتشار ویروس B19 از طریق ترشحات تنفسی، آئروسل و گرد و غبار رعایت توصیه‌های بهداشتی همچون شستن دست، استفاده نکردن از لیوان مشترک اهمیت زیادی دارد. شیوه‌های کنترل استاندارد عفونت برای جلوگیری از انتقال ویروس B19 از بیماران مبتلا به بحران آپلاستیک و بیماران دچار نقص ایمنی و مبتلا به عفونت مزمن به کارکنان بهداشتی باید رعایت گردد.

چکیدهٔ فصل

- پاروویروس‌ها ویروس‌های کوچک بسیار ساده دارای ژنوم‌های DNA تک‌رشته‌ای هستند.

- ویروس B19 انسانی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئیدی را هدف قرار می‌دهد.
- B19 با اریتم عفونی (بیماری پنجم)، بحران آپلاستیک گذرا، آپلازی (فقدان) گلبول قرمز خالص، و هیدروپس نوزادان (Hydrops fetalis) اغلب در اوایل بارداری معمول است.
- بوکاویروس انسانی با بیماری تنفسی حاد و گاستروانتریت کودکان مرتبط است ولی به عنوان عامل مسبب هنوز مورد تأیید نیست.
- B19 انسانی و بوکاویروس‌ها رشد مشکلی دارند؛ تشخیص آزمایشگاهی بستگی به آزمون‌های مولکولی دارد.

سؤالات مروری

۱ - کدام یک از جملات زیر ویژگی فیزیکی - شیمیایی پاروویروس‌ها را به بهترین شکل شرح می‌دهد؟

(A) ذره ویروسی دارای پوشش

(B) ژنوم DNA تک‌رشته‌ای

(C) از طریق تیمار با اتر عفونت‌زایی خود را از دست می‌دهد.

(D) ویریون تقارن مارپیچی دارد.

(E) ویریون از نظر اندازه تقریباً معادل هرپس ویروس است.

۲ - کودک ۸ ساله‌ای اخیراً به اریتم عفونی مبتلا گردیده است. همچنین متعاقب آن مادر ۳۳ ساله او به آرترالژی با نشانه‌های آرتریت دردناک و تورم مفاصل کوچک در هر دو دست مبتلا شده است. پاروویروس انسانی B19 علاوه بر تهاجم به مفاصل کدام یک از انواع سلولی را مورد تهاجم قرار می‌دهد؟

(A) لنفوسیت‌های TCD4 (B) سلول‌های توبول کلیوی

(C) سلول‌های اریتروئید

(D) سلول‌های گلیال (E) پلاک‌های پی‌یر

۳ - کودک ۸ ساله در سوال فوق در سیر بیماری خود بیش از یک مرحله داشت، کدام علامت با مرحله دوم بیماری منطبق است؟

(A) گلودرد (B) بثورات پوستی

(C) سردرد

(D) اسهال (E) سرفه

۴ - بیمار ۴۲ ساله‌ای مبتلا به ایدز با آنمی آپلاستیک مراجعه نموده است. با استفاده از PCR پاروویروس B19 در سرم او شناسایی شده است. تصور بر این است که این بیمار عفونت پاروویروس B19 را از فرد دیگری کسب کرده باشد. محتمل‌ترین راه انتقال کدام است؟

(A) تماس با ترشحات یا قطرات تنفسی

(B) تماس با بثورات پوستی

(C) از طریق فعالیت جنسی

(D) از طریق انتقال اخیر خون

۵ - درکدام یک از بیماری‌های زیر پاروویروس B19 نقشی‌ندارد؟

(A) اریتم عفونی (بیماری پنجم)

(B) بحران آپلاستیک گذرا

(C) هیدروپس فتالیس

(D) هپاتیت حاد برق‌آسا

۶ - کدام یک از جملات زیر تکثیر پاروویروس B19 را به بهترین شکل توصیف می‌کند؟

(A) سلول‌های در حال استراحت را جهت تکثیر تحریک می‌نماید

(B) از آنتی‌ژن گروه خونی P به عنوان گیرندهٔ سلولی استفاده می‌نماید

(C) به سهولت عفونت‌های پایدار ایجاد می‌کند.

(D) چرخه کامل تکثیر در سیتوپلاسم رخ می‌دهد.

(E) تولید نسل عفونی به حضور ویروس کمکی نیاز دارد.

۷ - کدام یک از جملات زیر عفونت انسانی پاروویروس B19 را به طور صحیح شرح می‌دهد؟

(A) پاروویروس B19 از طریق تماس جنسی انتقال می‌یابد.

(B) بیمارانی که به بیماری منتشر پاروویروس B19 مبتلا هستند با آسیکلوویر درمان شوند.

(C) پاروویروس B19 در انسان هیچ بیماری ایجاد نمی‌کند.

(D) جهت پاروویروس انسانی هیچ واکسنی موجود نیست.

۸ - بوکاویروس انسانی یک پاروویروس جدیداً شناسایی شده است. این ویروس اغلب در کدام‌یک از نمونه‌ها شناسایی شده است؟

(A) ادرار (B) خون بندناف

(C) ترشحات تنفسی (D) کبد جنین

(E) مغز استخوان

۹ - کدام‌یک از موارد زیر به عنوان درمان یا پیشگیری از عفونت‌های پاروویروس B19 در دسترس می‌باشد؟

(A) ایمونوگلبولین تجاری

(B) واکسن حاوی آنتی‌ژن ویروسی VP2 نوترکیب

(C) پیوند مغز استخوان

(D) داروی ضدویروسی که میانکنش بین ویروس – گیرنده را مهار می‌کند.

۱۰ - اریتروویروس‌ها و بوکاویروس‌های انسانی بجز در کدام مورد ذیل در خصوصیات زیر مشترک هستند؟

(A) ذرات ویروسی کوچک و بدون پوشش

(B) سختی رشد
(C) ایجاد آنمی

(D) انتشار جهانی
(E) هیچ واکسنی وجود ندارد.

پاسخ‌ها

۱ - B	۲ - C	۳ - B	۴ - A	۵ - D
۶ - B	۷ - D	۸ - C	۹ - A	۱۰ - C

فصل

۳۲ آدنوویروس‌ها

آدنوویروس‌ها قادر به تکثیر و ایجاد بیماری در چشم، مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری می‌باشند. تعداد زیادی از عفونت‌هایی که توسط آدنوویروس ایجاد می‌شوند، تحت کلینیکی هستند و ویروس در این حالت ممکن است به مدت چندین ماه در بدن باقی بماند. حدود یک سوم از ۵۷ سروتایپ انسانی، اکثر بیماری‌های ناشی از آدنوویروس‌ها را در انسان ایجاد می‌کنند. تعداد کمی از آنها به عنوان مدل‌هایی برای سرطان در حیوانات می‌باشند. برای مطالعات مولکولی و بیوشیمیایی در فرآیندهای مختلف سلول یوکاریوت آدنوویروس‌ها مدل‌های با ارزشی می‌باشند. آنها بعلاوه وکتورهای کارامدی برای روش‌های ژن‌درمانی هستند.

خصوصیات آدنوویروس‌ها

در جدول ۱-۳۲ ویژگی‌های مهم آدنوویروس‌ها نشان داده شده است.

ساختمان و ترکیب

آدنوویروس‌ها دارای تقارن بیست وجهی، بدون پوشش و قطر ۹۰-۷۰ نانومتر هستند. کپسید این ویروس‌ها دارای ۲۵۲ کپسومر است. در بین ویروس‌های دارای تقارن بیست وجهی آدنوویروس‌ها به لحاظ داشتن ۱۲ میله برجسته به نام فیبر (fiber) در ۱۲ رأس با قاعده‌های پنج وجهی (پنتون) که به خارج امتداد یافته‌اند، منحصر به فرد هستند (شکل‌های ۱-۳۲ و ۲-۳۲). ۲۴۰ کپسومر شش وجهی (هگزون) باقیمانده کپسید را تشکیل می‌دهد. هگزون‌ها، پنتون‌ها و فیبرها، آنتی‌ژن‌های عمده آدنوویروس بوده که در طبقه‌بندی و تشخیص بیماری اهمیت دارند.

DNA این ویروس‌ها خطی و دورشته‌ای با وزن مولکولی ۲۶-۴۵kbp است. توالی کامل DNA چندین آدنوویروس شناسایی شده است. ژنوم ویروس تیپ دو دارای ۳۶ هزار جفت باز می‌باشد. گروه A آدنوویروس‌ها (تیپ‌های ۱۲، ۱۸ و ۳۱) از نظر درصد سیتوزین و گوانین (C+G) کمترین مقدار (۴۹-۴۸ درصد) را دارد. در این گروه قوی‌ترین تیپ‌های انکوژنی شناخته شده وجود دارد، اما میزان گوانین و سیتوزین در سایر گروه‌ها حدود ۶۱ درصد می‌باشد. برای طبقه‌بندی ویروس‌های جداشدهٔ انسانی این موضوع مهم است. در آدنوویروس‌ها DNA حاوی پروتئین‌های ویروسی است که به هر یک از انتهای ′5 ژنوم خطی به طور کووالانسی متصل می‌شوند. این DNA می‌تواند در شکل عفونی جدا شود و چنانچه پروتئین انتهایی آن توسط پروتئولیز جدا گردد، حداقل به میزان صد برابر قدرت عفونت‌زایی آن DNA کاهش می‌یابد. DNA در بخش مرکزی ویریون قرار گرفته است و در تشکیل ساختمان‌های مرکزی پروتئینی به نام پلی‌پپتید VII (شکل 2B-۳۲) که توسط ویروس کد می‌شود، مهم است.

ویریون حاوی تقریباً یازده پروتئین می‌باشد که موقعیت ساختمانی آنها در شکل 2B-۳۲ نشان داده شده است. در سطح ذرات ویریونی کپسومرهای هگزون و پنتون اجزای مهمی می‌باشند. اپی‌توپ‌های اختصاصی تیپ و گروه در سطح پلی‌پپتیدهای فیبر و هگزون قرار دارند. تمام آدنوویروس‌های انسانی خصوصیت آنتی‌ژنی هگزون مشترک دارند. روی ۱۲ رأس کپسید پنتون‌ها قرار داشته و فیبرهای برآمده‌ای دارند. پایه پنتون فعالیت شبیه توکسین دارد و در ظهور اثرات سایتوپاتیک و جدایی سلول‌ها از سطحی که بر آن رشد کرده‌اند، نقش دارند. آنتی‌ژن فعال دیگر گروه در پایهٔ پنتون قرار دارد. فیبرها حاوی آنتی‌ژن‌های اختصاصی تیپ بوده و در سروتیپ بندی مهم هستند. فیبرها در هماگلوتیناسیون نقش دارند. چون هماگلوتیناسیون اختصاصی تیپ است، برای تعیین تیپ ویروس‌های ایزوله شده

جدول ۱-۳۲. ویژگی‌های مهم آدنوویروس‌ها

ویریون: بیست وجهی و قطر ۹۰-۷۰ نانومتر دارند و از ۲۵۲ کپسومر تشکیل شده است و فیبرها از هر رأس بیرون زده‌اند.

ترکیب: DNA (۱۳ درصد)، پروتئین (۸۷ درصد)

ژنوم: DNA دورشته‌ای خطی، 26-45kbp است. دارای پروتئین متصل شونده به انتهای ژنوم دارد و ژنوم عفونت‌زاست.

پروتئین‌ها: آنتی‌ژن‌های عمده (پنتون، هگزون و فیبر) با پروتئین‌های مهم خارجی کپسید مرتبط هستند.

پوشش: ندارد.

تکثیر: هسته

خصوصیات دیگر: مدل‌های خوبی برای مطالعات مولکولی در فعالیت‌های مختلف سلول یوکاریوت می‌باشند.

معمولاً آزمون مهار هماگلوتیناسیون[1] به کار می‌رود. با وجود این ممکن است ویروس‌های نوترکیبی به وجود آورد که واکنش‌های متفاوتی در آزمایش‌های نوترالیزاسیون و مهار هموگلوتیناسیون نشان می‌دهند.

طبقه‌بندی

آدنوویروس‌های ایزوله شده از منابع گوناگون را به پنج جنس تقسیم می‌کنند: تمام آدنوویروس‌های انسانی در جنس مست آدنوویروس (Mastadenovirus) طبقه‌بندی شده‌اند. حداقل ۵۷ تیپ آنتی‌ژنی متمایز از انسان جدا شده و تعداد بیشتری از تیپ‌های دیگر از حیوانات مختلف به دست آمده‌اند.

براساس خصوصیات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی آدنوویروس‌های انسانی به ۷ گروه (A-G) تقسیم می‌شوند (جدول ۲-۳۲). آدنوویروس‌های موجود در یک گروه دارای فیبرهایی با طول اختصاصی بوده و از نظر DNA (بیشتر از ۸۵درصد در مقایسه با کمتر از ۲۰ درصد بین اعضای گروه‌های مختلف) شباهت زیادی دارند و آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز میمون یا موش صحرایی مشابه می‌باشند. محتوی C+G موجود در DNA و همچنین توانایی ایجاد تومور در نوزاد جوندگان در هر یک از اعضای گروه، مشابه است. علاوه بر این، ویروس‌های موجود در یک گروه از نظر انتقال بیماری، اپیدمیولوژی و ارتباط با بیماری‌ها مشابهند.

تکثیر آدنوویروس

آدنوویروس‌ها تنهادرسلول‌هایی‌که منشأ اپی‌تلیالی دارند، به‌خوبی تکثیر می‌یابند. چرخه تکثیر آنها شامل دو مرحله اولیه (Early) و دیررس (Late) می‌باشد. وقایعی که در چرخهٔ آدنویروس رخ می‌دهد در شکل ۳-۳۲ نشان داده شده است. در سلول‌های عفونی تمایز بین رخدادهای اولیه و بعدی مشخص نیست. به‌طوری‌که ژن‌های اولیه در تمام دوره چرخه تکثیر به بیان خود ادامه می‌دهند و تعداد بسیار کمی از ژن‌ها درمراحل‌حدواسط چرخه تکثیر بیان می‌شوند و نسخه‌برداری از ژن‌های مرحله دیررس به میزان کم ممکن است بعد از عفونت ویروسی انجام شود.

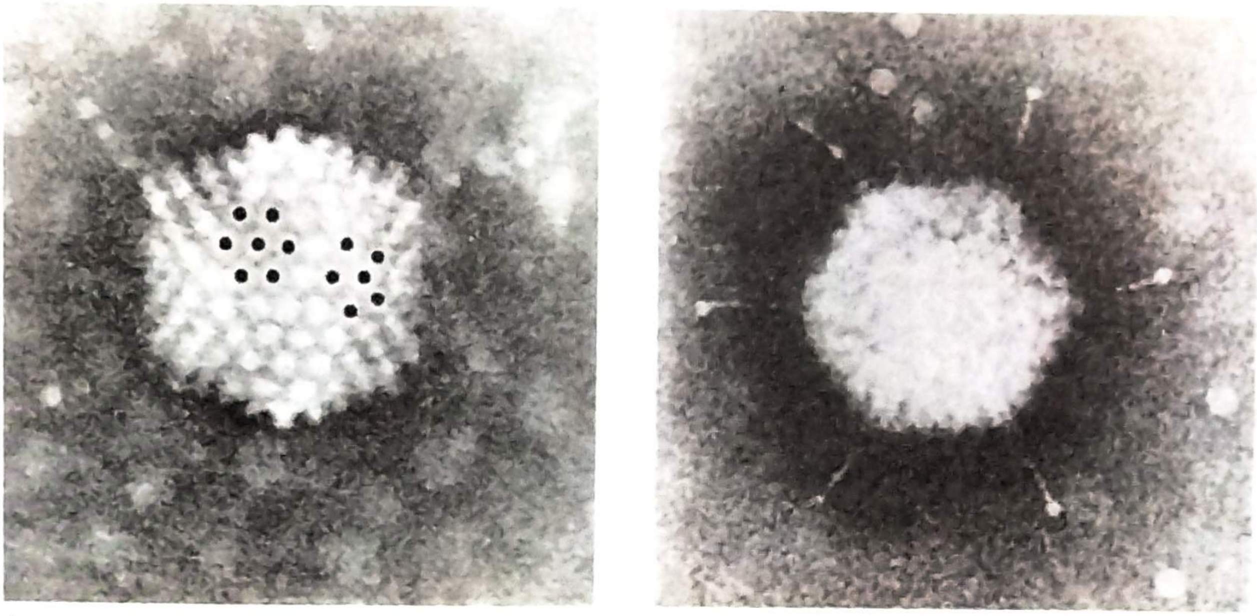
الف) اتصال، نفوذ و پوشش‌برداری ویروس

آدنوویروس توسط ساختمان‌های فیبری سطح خود به سلول متصل می‌گردد. در برخی سروتیپ‌ها، گیرنده سلول میزبان CAR (گیرنده کوکساکی - آدنوویروس) بوده که عضوی از خانواده بزرگ ژن - ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد. هنگامی که ویروس به سلول متصل گردید، واکنش بین پایه پنتون با اینتگرین‌های سلولی رخ داده که مرحله ورود به داخل سلول (Internalization) را تسهیل می‌کنند. به همین دلیل در فرآیند عفونت ویروسی، مرحله جذب و ورود ویروس، دو مرحله متمایز می‌باشد، که واکنش متقابل پروتئین‌های پنتون و فیبر ویروسی با پروتئین‌های مختلف هدف سلولی برای اتصال و جذب ضروری است. ویروس‌های جذب شده به درون آندوزوم‌ها وارد می‌شوند و اکثر ذرات ویروسی (حدود ۹۰ درصد) به علت pH اسیدی آندوزوم به سرعت از آندوزوم وارد سیتوزول می‌گردند (نیمه عمر حدود ۵ دقیقه می‌باشد). میکروتوبول‌ها احتمالاً در انتقال ویروس از سیتوپلاسم به هسته نقش دارند. در سیتوپلاسم پوشش‌برداری ویروس آغاز و در هسته کامل می‌شود، به طوری که DNA ویروسی در غشای هسته آزاد می‌شود. پوشش‌برداری به صورت فرآیندی متوالی و سازمان یافته انجام شده و خصوصیات ظاهری ویروس که در طی کامل‌شدن ایجاد شده بود، از بین می‌رود.

ب) مراحل اولیه

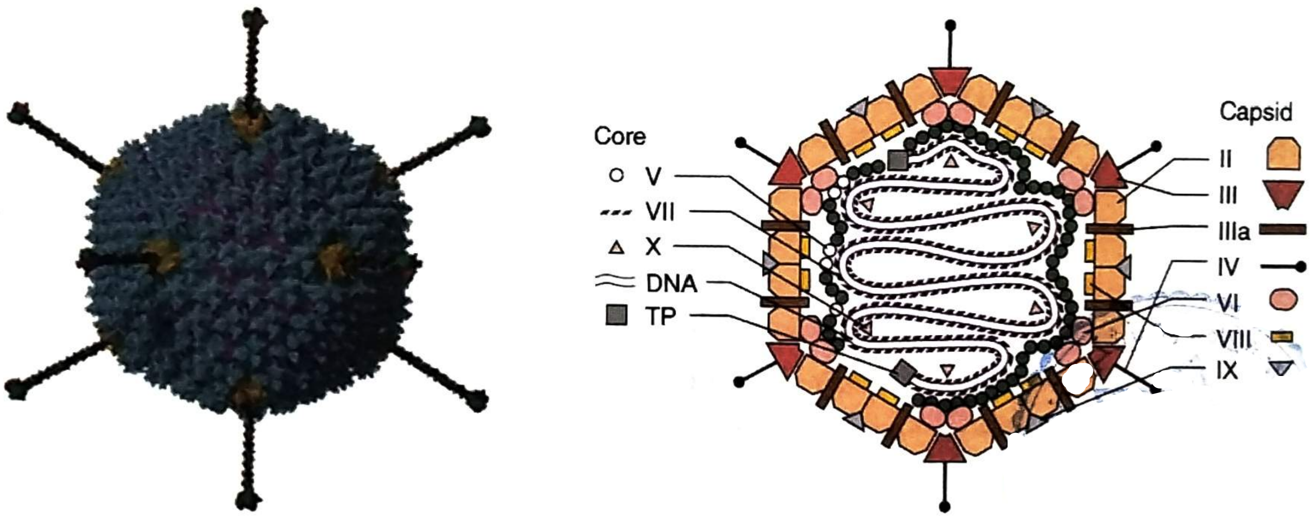
مراحلی که قبل از شروع سنتز DNA ویروسی رخ می‌دهد، مراحل اولیه نام دارد. هدف از فرآیندهای اولیه تحریک سلول میزبان توسط ویروس برای ورود به مرحلهٔ S چرخه سلولی، فراهم نمودن شرایط برای تکثیر و بیان اعمال ویروس، حفاظت سلول‌های آلوده از مکانیسم‌های دفاعی میزبان به منظور سنتز فرآورده‌های ژن ویروسی مورد نیاز برای تکثیر DNA ویروسی می‌باشد.

1- Hemagglutination - inhibitor tests



A B

شکل ۱-۳۲. عکس‌های میکروسکوپ الکترونی از آدنوویروس. **A:** ذره ویروسی دارای تقارن مکعبی است و پوشش ندارد. یک کپسومر هگزونی (که توسط ۶ هگزون کاملاً مشابه احاطه شده است) و یک کپسومر پنتونی (که توسط ۵ هگزون احاطه شده است) به وسیله نقاط سیاه مشخص شدند. **B.** به فیبرهایی که از کپسومرهای پنتون منشعب شدند، توجه کنید.



A B

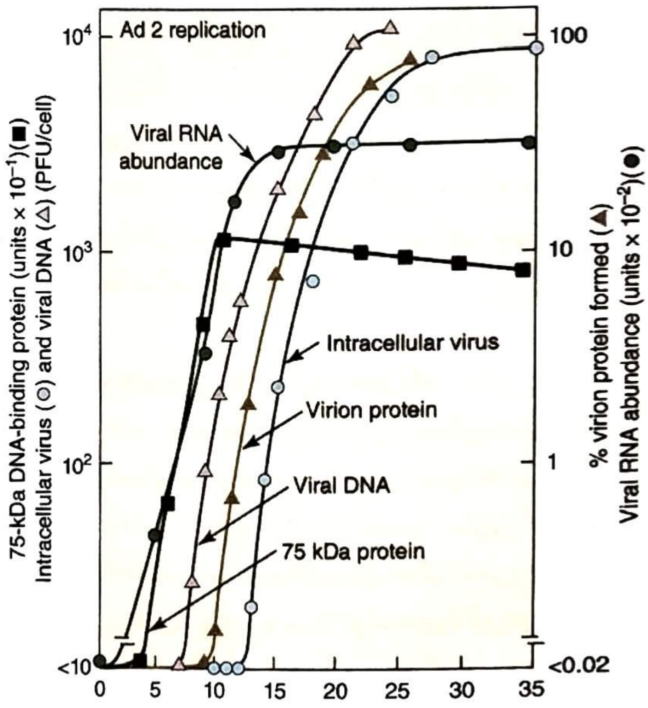
شکل ۲-۳۲. مدل‌هایی از ویریون آدنوویروس. **A:** مدل تصویر سه‌بعدی از ذره کامل آدنوویروس که ضمائم فیبرمانندی را از ساختارهای پایهٔ پنج وجهی نمایش می‌دهد. **B:** یک برش از مدل آدنوویروس که اجزاء پلی‌پپتید و DNA را نشان می‌دهد. در برش ویریون بیست وجهی معمولاً تمام اجزاء ویروس مشاهده نمی‌شود. براساس تعداد پلی‌پپتیدها اجزای ویریون به جز پروتئین انتهایی (TP) نامگذاری شده‌اند.

در ژنوم ویروس نسخه‌های اولیه (E) از هفت ناحیه کاملاً مجزا و از هر دو رشتهٔ DNA ویروسی تهیه می‌شوند. در سلول‌های آلوده به آدنوویروس بیش از ۲۰ پروتئین اولیه که بیشتر آنها غیرساختمانی هستند و در همانندسازی DNA ویروس نقش دارند، تولید می‌گردند. اهمیت **E1A**، نقش ضروری آن در رونویسی از سایر نواحی ژنوم می‌باشد. توسط فرآورده‌های ژن E1A چرخه سلولی تعدیل می‌گردد. ناحیهٔ ژنی **E1B**، پروتئین‌هایی را کد می‌کند که مانع آپوپتوزیس می‌شوند و در

جدول ۲-۳۲. شمای طبقه‌بندی آدنوویروس‌های انسانی

گروه	سروتیپ‌ها	هماگلوتیناسیون: گروه	هماگلوتیناسیون: نتیجه	درصد محتوای G+C[1]	توانایی سرطانزایی: ایجاد تومور در بدن موجود زنده[2]	توانایی سرطانزایی: توانایی ترانسفورماسیون سلولی
A	۱۲، ۱۸، ۳۱	IV	منفی	۴۸-۴۹	قوی	+
B	۳، ۷، ۱۱، ۱۴، ۱۶، ۲۱، ۳۴، ۳۵، ۵۰، ۵۵	I	میمون (کامل)	۵۰-۵۲	متوسط	+
C	۱، ۲، ۵، ۶، ۵۷	III	رت (ناقص)	۵۷-۵۹	ضعیف یا بی‌اثر	+
D	۸-۱۰، ۱۳، ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۲۰، ۲۲-۳۰، ۳۲، ۳۳، ۳۶-۳۹، ۴۲-۴۹، ۵۱، ۵۳	II	رت (کامل)	۵۷-۶۱	ضعیف یا بی‌اثر[3]	+
E	۴	III	رت (ناقص)	۵۷	ضعیف یا بی‌اثر	+
F	۴۰، ۴۱	III	رت (ناقص)	۵۷-۵۹	ضعیف یا نامشخص	+
G	۵۲	ناشناخته		۵۵	نامشخص	نامشخص

1. گوانین + سیتوزین
2. ایجاد تومور در نوزاد هامستر
3. آدنوویروس ۹ می‌تواند باعث ایجاد تومور پستان در رت شود.



شکل ۳-۳۲. توالی زمانی چرخه تکثیر آدنوویروس. زمان بین آغاز عفونت تا ظهور اولین ذرات ویروسی را دوره گرفتگی (Eclipse period) می‌نامند. به نظم متوالی در فرآیندهای اختصاصی چرخه تکثیر ویروس توجه کنید. PFU به معنی واحد تشکیل‌دهنده پلاک (Plaque-forming unit) یک واحد اندازه‌گیری ویروس عفونی است.

ارتباط با عملکرد E1A می‌باشد. این امر به منظور ممانعت از مرگ زودرس سلول ضروری است، زیرا مرگ سلول اثر مضری بر روی ویروس دارد. در فرآیند ترانسفورماسیون سلولی تنها نواحی E1A و E1B از ژنوم ویروس نقش دارند، زیرا فرآورده‌های این ژن‌ها به پروتئین‌های سلولی (مانند p53، p300، PRB) مؤثر در پیشرفت چرخهٔ سلولی متصل می‌گردند. در شکل ۳-۳۲ پروتئین‌های اولیه که پروتئین‌های متصل به DNA با وزن مولکولی ۷۵ کیلودالتون می‌باشند نشان داده شده‌اند.

ج) همانندسازی DNA ویروس و مراحل بعدی

در هسته سلول همانندسازی DNA ویروسی انجام می‌شود. پروتئینی که توسط ویروس کد می‌شود به طور کووالان به انتهای DNA می‌چسبد، به عنوان پرایمر سنتز DNA ویروس عمل می‌کند.

همزمان با آغاز سنتز DNA ویروسی مراحل بعدی شروع می‌شود. پروموتور اصلی تأخیری، بیان ژن‌های دیررس (L) را که کدکنندهٔ پروتئین‌های ساختمانی ویروسی است، کنترل می‌کنند. یک نسخه اصلی بزرگ (تقریباً به طول ۲۹ هزار نوکلئوتید) از طریق Splicing، حداقل هیجده mRNA متفاوت دیررس را تولید می‌کند. براساس محل توالی Poly(A) این مولکول‌های mRNA به گروه‌های (L1 تا L5) تقسیم‌بندی می‌شوند.

نسخه‌های حاصل به سیتوپلاسم یعنی محل سنتز پروتئین‌های ویروس، منتقل می‌شوند.

اگرچه ژن‌های میزبان تا اواخر مراحل دیررس در هسته نسخه‌برداری می‌کنند، اما توالی‌های ژنتیکی میزبان فقط به تعداد کمی به سیتوپلاسم سلول منتقل می‌شوند. یک ترکیب متشکل از پلی‌پپتید ۵۵ کیلودالتون E1B و پلی‌پپتید ۳۴ کیلودالتونی E4، از تجمع mRNAهای سلول در سیتوپلاسم ممانعت و تجمع mRNAهای ویروس را تسهیل می‌کند، که احتمالاً با قراردادن یک فاکتور ضروری سلولی جهت انتقال mRNA این عمل انجام می‌گیرد. مقدار بسیار زیادی از پروتئین‌های ساختمانی ویروس در این حالت سنتز می‌گردد.

بررسی mRNA هگزون آدنوویروس نشان می‌دهد که mRNAهای سلول یوکاریوتی از لحاظ توالی با ژن‌های مربوط به خود کاملاً یکسان نیستند. بلکه فرآورده‌های مجزایی از DNA ژنوم ویروس هستند که بعد از Splicing در مجاورت یکدیگر مرتب می‌شوند.

د) تجمع و کامل‌شدن ذرات ویروس

در هسته سلول شکل‌گیری ویریون رخ می‌دهد. هر کپسومر هگزونی از سه پلی‌پپتید مشابه و هر پنتون از ۵ پلی‌پپتید پنتون و سه پلی‌پپتید موجود در ساختمان فیبر تشکیل شده است. یکی از پروتئین‌های دیررس کد شده ویروسی به نام **پروتئین داربستی** (Scaffold protein) که توسط **ژن L4** کد می‌شود، به تجمع پلی‌پپتیدهای هگزونی کمک می‌کند، اما در تشکیل ساختمان نهایی ویروس نقشی ندارد.

در هسته سلول کپسومرها خود به خود تجمع یافته و کپسیدهای توخالی را به وجود می‌آورند. سپس طی مکانیسم ناشناخته‌ای DNA وارد این کپسیدها می‌گردد. برای بسته‌بندی ویروس خود **Cis-acting DNA** مجاور انتهای سمت چپ کروموزوم ویروس به عنوان سیگنال عمل می‌نماید که برای شناسایی کپسید - DNA ضروری است. پروتئین داربستی دیگر کد شونده توسط ناحیه ژنی L1 ورود DNA به داخل کپسید را تسهیل می‌کند. در نهایت پروتئین‌های پیش‌ساز هسته مرکزی تجزیه می‌شود که به ذره ویروسی اجازه می‌دهد تا ساختار فضایی خود را قوی‌تر نماید و پنتون‌ها [به کپسید] اضافه می‌شوند. یک سیستئین پروتئاز کد شده در شکستن برخی از پروتئین‌های پیش‌ساز نقش دارد. بدین ترتیب ذرات ویروسی حاصل پایدار و عفونی بوده و به نوکلئازها مقاوم هستند. مدت زمان چرخه عفونت آدنوویروس حدود ۲۴ ساعت می‌باشد. فرآیند تجمع ذرات ویروسی ناکارآمد است و حدود ۸۰ درصد کپسومرهای هگزون و ۹۰ درصد DNA ویروسی در سلول بدون استفاده باقی می‌مانند. با وجود این در هر سلول حدود صد هزار ویروس تولید می‌شود. در شکل ۲B-۳۲ پروتئین‌های ساختمانی مرتبط با ویروس کامل نشان داده شده‌اند.

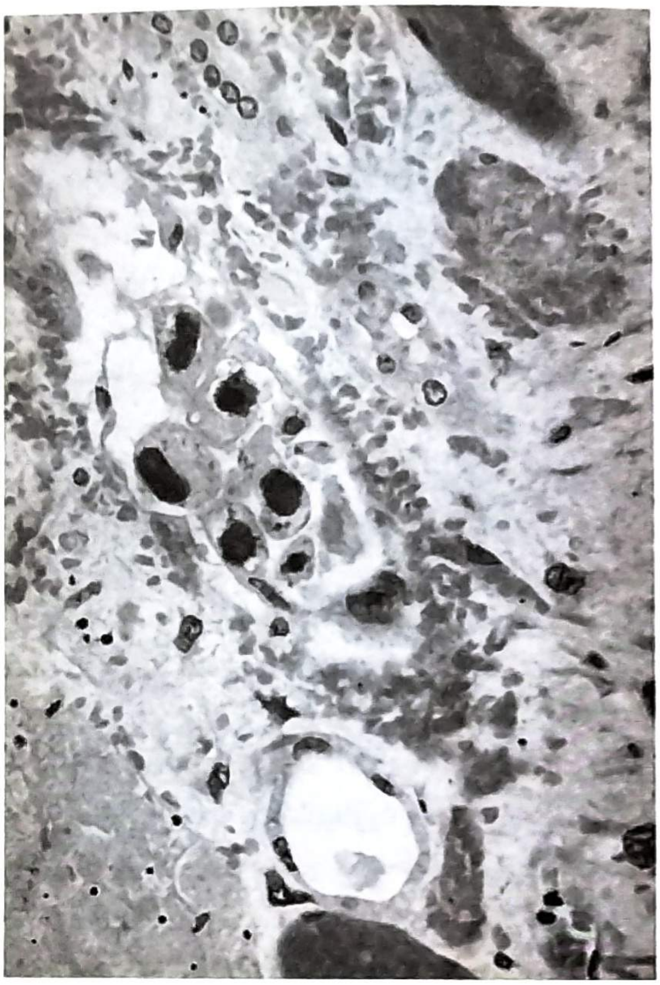
ه) اثرات ویروس بر روی مکانیسم‌های دفاعی میزبان

آدنوویروس‌ها فرآورده‌های ژنی متعددی را جهت مقابله با مکانیسم‌های دفاعی ضد ویروسی میزبان کد می‌کنند. VARNAهای کوچک و فراوان ویروس را از اثرات اینترفرون با مهار فعال‌سازی پروتئین کیناز R در حالت کمون (یک کیناز القاء شونده توسط اینترفرون که فاکتور آغازکننده ۲ یوکاریوتی را فسفوریله و غیرفعال می‌سازد و بدینوسیله سنتز پروتئین کاهش می‌یابد) محافظت می‌کند. پروتئین ناحیه E3 آدنوویروس که در کشت بافت جهت رشد ویروس ضروری نیست، مانع از متلاشی‌شدن سلول‌های آلوده توسط پاسخ میزبان می‌گردد. گلیکوپروتئین ۱۹ کیلودالتونی E3 حرکت مولکول‌های کمپلکس سازگاری - نسجی کلاس I را به سطح سلول مهار و سلول آلوده را از متلاشی‌شدن توسط ایمنی با واسطه لنفوسیت T (CTL) محافظت می‌کند. پروتئین‌های دیگری که توسط E3 کد می‌گردند از القای مرگ سلولی توسط سایتوکاین تومور نکروز فاکتور - آلفا ممانعت می‌کنند.

و) اثرات ویروس بر روی سلول‌ها

آدنوویروس‌ها بر روی کشت‌های سلولی انسانی، به خصوص کشت‌های سلولی اولیه کلیه و رده‌های سلول‌های اپی‌تلیال پیوسته اثرات سایتوپاتیک دارند. آسیب سلولی که توسط ویروس‌ها ایجاد می‌شود معمولاً به صورت گردشدن، بزرگ‌شدن و تجمع سلول‌های آلوده به صورت خوشه‌های انگور بروز می‌کند. اگرچه سلول‌های آلوده کروی شکل می‌شوند و از سطح شیشه جدا می‌گردند، اما غشاء سلولی آنها تخریب نشده و متلاشی نمی‌گردند.

انکلوزیون‌های گرد درون هسته‌ای حاوی DNA را در سلول‌های آلوده با برخی از تیپ‌های آدنوویروسی می‌توان مشاهده نمود (شکل ۴-۳۲). این انکلوزیون‌ها، ممکن است با انکلوزیون‌های سیتومگالوویروس اشتباه گردند، اما معمولاً عفونت‌های آدنوویروس سین‌سی‌شیا یا سلول‌های بزرگ چند



شکل ۴-۳۲. سیتوپاتولوژی آدنوویروس در بافت انسان. سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌های کلیوی با اجسام انکلوزیونی بازوفیلی از بیماران مبتلا به نفریت توبولواینتستینال.

هسته‌ای را بوجود نمی‌آورند. اگرچه تغییرات سلولی ناشی از آدنوویروس برای تشخیص بیماری آدنوویروسی به کار نمی‌رود، اما در کشت بافتی و نمونه‌های بیوپسی به تشخیص کمک می‌کند.

ذرات ویروسی که در هسته وجود دارند معمولاً دارای نظم بلوری می‌باشند. سلول‌هایی که با ویروس‌های گروه B آلوده می‌گردند، اغلب دارای بلورهای پروتئین فاقد اسید نوکلئیک می‌باشند. تا زمانی که چرخه تکثیر ویروسی و مرگ سلولی کامل گردد ذرات ویروسی در سلول باقی می‌مانند.

گونه‌های آدنوویروس‌های C ایجاد عفونت‌های مزمن لوزه و آدنوئیدهای کودکان، بویژه بطور غالب در لنفوسیت‌های T می‌نمایند. بیشتر نمونه‌های کودکان کم‌سن حاوی DNA ویروس است؛ ولی به هر حال این DNAها به میزان نادرتری در بافت‌های حاصله از بالغین و نوجوانان شناسایی شده‌اند.

آدنوویروس‌های تیپ ۱ و ۲ و ۵ بیشتر شناسایی می‌شوند. تکثیر ویروسی مؤثر در لنفوسیت‌ها نادر است.

میزبان آدنوویروس‌های انسانی محدود است. وقتی سلول‌های غیرانسانی توسط آدنوویروس‌های انسانی آلوده می‌شوند، چرخهٔ تکثیر ویروس، کامل نیست (Abortive cycle) و هیچ ویروس عفونی جدیدی تولید نمی‌گردد.

ژن‌درمانی

آدنوویروس‌ها به عنوان حاملین عرضهٔ ژن برای ژن‌درمانی، درمان سرطان، و مطالعات ایمن‌سازی ژنتیک مورد استفاده هستند. آدنوویروس‌ها جذاب هستند، چرا که ویروس‌های نوترکیب دارای نقص همانندسازی دارای مزایایی همچون کارآمدی ترانس داکشن بالا در بسیاری از انواع سلول‌ها و سطوح بالای بیان کوتاه‌مدت از ژن‌های انتقال یافته هستند؛ به هرحال محدودیت‌های شایان توجه آنها شامل ایمونوژن بودن بالای آنها و فراوانی بالای ایمنی از پیش حاصل شده در انسان‌ها به زیرگروه C آدنوویروس‌ها (تیپ ۲ و ۵ به میزان زیادی به عنوان حامل استفاده می‌شوند) می‌باشد. از محدودیت‌های دیگر، بیان گیرنده به صورت متغیر بر روی سلول‌های مختلف (CAR) و ناتوانی در الحاق به درون DNA کروموزومی جهت تسهیل بیان طولانی‌مدت ژن انتقال یافته است. به منظور برطرف‌سازی این محدودیت‌ها، تلاش‌هایی برای طراحی وکتور و روش‌های هدف‌گیری [به سلول] در حال انجام است.

در یک روش درمانی جدید ضد سرطان از یک آدنوویروس تخفیف حدت یافته دارای تکثیر که به گونه‌ای طراحی شده‌اند تا فقط در سلول‌های سرطانی هدف تکثیر یابند، استفاده شده است. این «درمان انکولیتیک» به‌منظور مرگ مستقیم سلول‌های توموری توسط تکثیر لیتیک ویروس‌ها طراحی شده است.

حساسیت حیوانی و ترانسفورماسیون سلولی

اکثر حیوانات آزمایشگاهی توسط آدنوویروس‌های انسانی به سهولت آلوده نمی‌گردند، با وجود این **نوزاد هامستر** در اثر آلودگی با تیپ ۵ آدنوویروس به عفونت کشنده‌ای مبتلا می‌شود. سروتیپ‌های متعددی از آدنوویروس به ویژه تیپ‌های ۱۲، ۱۸ و ۳۱ در صورت تلقیح به نوزاد هامستر قادر به ایجاد تومور در حیوان می‌باشند (جدول ۲-۳۲). تمامی آدنوویروس‌ها قادر به ترانسفورماسیون کشت سلولی بدون توجه به داشتن یا نداشتن خاصیت انکوژنی می‌باشند

(به فصل ۴۳ مراجعه شود). در اکثر سلول‌های ترانسفورم شده تنها قسمت کوچکی از ژنوم آدنوویروس (کمتر از ۲۰ درصد) وجود دارد.

در آدنوویروس‌های انسانی ژن‌های ترانسفورم کننده در انتهای سمت چپ ژنوم ویروسی در ابتدای ناحیه (E1B ،E1A) قرار دارند. تیپ ۹ آدنوویروس مستثنی می‌باشد. برای ایجاد تومور پستان در موش ژن E4 نقش دارد. مکانیسم‌های کنترل رشد سلولی که در برخی از سلول‌های سرطانی تغییر می‌کند با بررسی ژن‌های ترانسفورم کننده مشخص شده است.

در آدنوویروس تیپ ۱۲ خاصیت شدید تومورزایی ممکن است به علت اثر ناحیه اولیه ژنوم ویروس باشد که از سنتز MHC I (H2 و HLA) در سلول‌های آلوده و ترانسفورم شده ممانعت می‌کند و بدین ترتیب از تخریب سلول به وسیله لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک ممانعت می‌کند.

به نظر نمی‌رسد که آدنوویروس‌ها در ایجاد سرطان انسان مهم باشند.

عفونت‌های آدنوویروس در انسان

مکانیسم بیماریزایی

آدنوویروس‌ها موجب آلودگی سلول‌های اپی‌تلیال مجرای تنفسی، چشم، مجرای گوارش و مجرای ادرار شده و در آنها تکثیر می‌یابند. این ویروس‌ها معمولاً، دورتر از غدد لنفاوی ناحیه مجاور انتشار نمی‌یابند. ویروس‌های گروه C در آدنوئیدها و لوزه‌ها سال‌ها به صورت مخفی باقی مانده و تا چندین ماه بعد از عفونت اولیه از طریق مدفوع به محیط منتشر می‌شوند. نام آدنوویروس مبین این است که ویروس در ابتدا از آدنوئیدهای برداشته شده پس از جراحی، جدا شده است.

اکثر آدنوویروس‌ها در سلول‌های اپی‌تلیوم روده تکثیر می‌یابند و به جای اینکه علایم یا ضایعه ایجاد نمایند اغلب عفونت‌های بدون علامت ایجاد می‌کنند. موارد استثنا سروتیپ‌های ۴۰ و ۴۱ هستند که می‌توانند ایجاد بیماری گاستروانتریت نمایند.

یافته‌های بالینی

حدود یک سوم سروتیپ‌های شناخته شده در انسان بیماریزا هستند. یک سروتایپ آدنوویروس ممکن است علایم بالینی متفاوتی ایجاد کند و در برخی مواقع، چند سروتیپ، بیماری بالینی مشابهی ایجاد می‌کنند. آدنوویروس‌های تیپ یک تا هفت پراکندگی وسیعی داشته و اکثر بیماری‌های آدنوویروسی را ایجاد می‌کنند.

حدود ۵ درصد بیماری‌های تنفسی حاد در کودکان توسط آدنوویروس‌ها ایجاد می‌شود، اما میزان آن در بزرگسالان کمتر است. گاهی این ویروس‌ها قادر به ایجاد بیماری در اندام‌های دیگر به خصوص چشم و مجرای گوارشی می‌باشند.

الف) بیماری‌های تنفسی

علایم مشخص بیماری تنفسی شامل سرفه، گرفتگی بینی، تب، لرز و گلودرد می‌باشد. این سندرم در نوزادان و کودکان شایع‌تر از تمام گروه‌های سنی بروز می‌کند و معمولاً توسط ویروس‌های گروه C، بویژه تیپ‌های ۱، ۲ و ۵ ایجاد می‌شود. عفونت با تیپ‌های ۳، ۴ و ۷ اغلب در نوجوانان و بالغین دیده می‌شود. این عفونت‌های تنفسی خفیف نسبت به برخی از عفونت‌های مشابه تشخیص آن مشکل است.

تصور می‌شود مسؤول حدود ۱۰ تا ۲۰٪ موارد پنومونی کودکان آدنوویروس‌ها به ویژه تیپ‌های ۳ و ۷ و ۲۱ باشند. میزان مرگ و میر پنومونی آدنوویروسی در اشخاص خیلی جوان تا حدود ۱۰ درصد می‌باشد.

در سال ۲۰۰۷، شیوع بیماری تنفسی شدید، گاهی کشنده، توسط واریانت جدید آدنوویروس ۱۴ اتفاق افتاد. بیماران از تمام سنین شامل بزرگسالان جوان سالم تحت تأثیر قرار گرفتند.

آدنوویروس‌ها سندرم بیماری تنفسی حاد در سربازان ایجاد می‌نمایند. علایم این بیماری شامل تب، سرفه، احتقان بینی و بی‌حالی بوده و گاهی به پنومونی منجر می‌شود. این سندرم اغلب در بین سربازان و در شرایط خستگی و ازدحام بعد از استقرار در یک مکان جدید به شکل اپیدمی ایجاد می‌شود. تیپ‌های ۴ و ۷ و گاهی ۳ موجب بروز این سندرم می‌شوند. واکسیناسیون نیروهای نظامی جهت جلوگیری از بروز اپیدمی‌های بزرگ در مجموعه‌های آموزشی مورد استفاده قرار داده شده است.

ب) عفونت‌های چشمی

بخشی از سندرم تنفسی - حلقی ایجاد شده توسط آدنوویروس‌ها ممکن است ابتلاء خفیف چشم باشد. تب حلقی - ملتحمه‌ای بیشتر به صورت اپیدمی و در اردوگاه‌های تابستانی کودکان به صورت التهاب ملتحمه چشم ناشی از شنا در استخر رخ می‌دهد و ویروس‌های تیپ ۳ و ۷ عوامل ایجادکنندهٔ این بیماری می‌باشند. طول مدت بیماری ۲-۱ هفته بوده و معمولاً بدون اینکه عارضه‌ای ایجاد نماید، به طور کامل بهبود می‌یابد.

کراتوکونژنکتیویت اپیدمیک یک بیماری شدیدتر و خیلی مسری است. این بیماری بوسیلهٔ تیپ‌های ۸، ۱۹ و ۳۷ ایجاد می‌شود و در بزرگسالان اتفاق می‌افتد. آدنوویروس‌ها می‌توانند به مدت چند هفته روی حوله‌های صورت و ظرفشویی زنده مانده و به عنوان مخزن انتشار ویروس عمل نمایند. بیماری به صورت کونژنکتیویت حاد دیده می‌شود و به دنبال آن کراتیت (التهاب قرنیه) چشم ظاهر می‌شود و لکه‌های تیره گرد در زیر اپی‌تلیال قرنیه تا دو سال باقی می‌ماند. عفونت آدنوویروسی قرنیه از طریق میانکنش کپسیدهای ویروسی با سلول‌های میزبان سبب القای التهاب می‌گردند.

در یک مطالعه در ژاپن (۲۰۰۱-۱۹۹۰) جایی که تیپ ۳۷، عامل اصلی کراتوکونژنکتیویت اپیدمیک بود نشان دادند که بلوغ ژنوم ویروسی با ترتیب زمانی اتفاق می‌افتد و موتاسیون‌های خاصی با اپیدمی‌های بیماری مرتبط هستند.

ج) بیماری گوارشی

برخی از آدنوویروس‌ها در سلول‌های روده‌ای تکثیر می‌یابند و در مدفوع مشاهده می‌شوند، ولی بیماری گوارشی خاصی ایجاد نمی‌کنند. با وجود این، دو سروتیپ ۴۰ و ۴۱ عامل گاستروآنتریت کودکان می‌باشند و ۱۵-۵ درصد موارد گاستروآنتریت ویروسی کودکان ممکن است توسط این ویروس‌ها ایجاد شود. آدنوویروس‌های تیپ ۴۰ و ۴۱ به مقدار زیادی در مدفوع اسهالی وجود دارند. این آدنوویروس‌های انتروپاتوژن کشت بسیار دشواری دارند.

ت) سایر بیماری‌ها

بیماران دچار نارسایی ایمنی ممکن است از عفونت‌های شدید آدنوویروسی رنج ببرند. شایع‌ترین مشکل ایجاد شده توسط عفونت آدنوویروسی در بیماران پیوندی، بیماری تنفسی است که ممکن است پیشرفت نموده، پنومونی شدید و کشنده‌ای ایجاد نماید (معمولاً تیپ‌های ۷-۱). کودکان دریافت کنندهٔ پیوندهای کبد ممکن است در پیوند آلوگرافت کبد به هپاتیت آدنوویروسی مبتلا گردند. علاوه بر این، کودکانی با پیوندهای قلبی که آدنوویروس میوکاردیایی داشتند با خطر افزایش دفع پیوند مواجه می‌باشند. کودکان دریافت کننده پیوند سلول‌های بنیادی ممکن است دچار عفونت‌هایی با طیف وسیعی از تیپ‌های آدنوویروس گردند. بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) ممکن است عفونت آدنوویروس به خصوص در مجرای گوارشی را تجربه کنند.

عفونت آدنوویروس در کودکان و بیماران تحت پیوند کلیه و مغز استخوان ممکن است سیستیت خونریزی دهنده حاد ایجاد نماید. معمولاً ویروس در ادرار و خون این بیماران مشاهده می‌شود.

ایمنی

آدنوویروس‌ها ایمنی مؤثر و طولانی علیه عفونت مجدد ایجاد می‌نمایند. علت این امر شاید این باشد که آدنوویروس‌ها سلول‌ها و غدد لنفاوی مجرای گوارشی را نیز آلوده می‌کنند. مقاومت در برابر بیماری به وجود آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در خون مربوط است که در تمام طول عمر پایدار می‌مانند. گرچه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، انسان را علیه بیماری محافظت می‌کنند اما همیشه سبب محافظت از عفونت مجدد نمی‌شوند (عفونت با آدنوویروس‌ها اغلب بدون علایم آشکاری از بیماری می‌باشد).

آنتی‌بادی‌های مادری، معمولاً سبب محافظت نوزادان علیه عفونت‌های تنفسی شدید آدنوویروسی می‌شوند. در بیش از ۵۰ درصد نوزادان ۱۱-۶ ماهه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه یک یا چند تیپ ویروسی مشاهده می‌شود. بالغین سالم و طبیعی معمولاً علیه چندین تیپ آدنوویروسی دارای آنتی‌بادی هستند.

با تست‌های تثبیت کمپلمان، ایمونوفلورسنس و یا آزمون جذب ایمنی مرتبط با آنزیم (ELISA) می‌توان پاسخ آنتی‌بادی واکنش دهنده به گروه را اندازه گرفت. آنتی‌بادی‌های اختصاصی گروه در حافظت بدن علیه ویروس مؤثر نمی‌باشند و با گذشت زمان میزان آنها کاهش می‌یابد. این آنتی بادی‌ها سروتیپ‌های عفونت‌های ویروسی قبلی را آشکار نمی‌سازند.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) شناسایی، جداسازی و تشخیص ویروس

جهت جداسازی مطلوب و مناسب ویروس، نمونه‌ها باید از محل‌های آلوده به ویروس در اوایل بیماری جمع‌آوری شوند. جداسازی ویروس با توجه به بیماری بالینی، ممکن است از مدفوع، یا ادرار یا به وسیله یک سوآب از حلق، ملتحمه یا مقعد انجام شود. در بیماری‌های مختلف مدت دفع ویروس از بدن متفاوت است؛ ۷-۱ روز در عفونت تنفسی بزرگسالان و ۶-۳ هفته در کودکان، ۱۴-۳ روز در تب حلقی- ملتحمه‌ای، ۲ هفته در کراتوکونژنکتیویت، ۱۲-۲ ماه در عفونت منتشر بیماران دارای نقص/ ضعف ایمنی.

برای جداسازی ویروس در کشت سلولی به سلول‌های حساس نیاز می‌باشد. حساس‌ترین سلول‌ها به این ویروس‌ها

سلول‌های اولیه کلیهٔ جنین انسان می‌باشند، اما تهیه آنها معمولاً مشکل است. رده سلول‌های اپی‌تلیال انسانی مانند HEP-2، KB و Hela برای کشت این ویروس‌ها حساس هستند، اما نگهداری آنها به مدت طولانی (۲۸ روز) مشکل است زیرا برخی از گونه‌های طبیعی به آهستگی رشد می‌کنند. ویروس‌های جدا شده از طریق آنتی‌بادی فلورسنت علیه هگزون و سلول‌های آلوده قابل شناسایی می‌باشند. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تیپ و سروتایپ‌های اختصاصی را از طریق آزمون‌های مهار هماگلوتیناسیون و نوترالیزاسیون شناسایی می‌کنند.

با استفاده از تکنیک «Shell Vial» شناسایی بسیار سریع‌تر آدنوویروس امکان‌پذیر است. در این روش، نمونه‌های ویروسی را سانتریفیوژ می‌کنند و مستقیماً به سلول‌های کشت بافت اضافه و سپس با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی اپی‌توپ گروه که بر آنتی‌ژن هگزون عمل می‌نماید، آن را مورد آزمایش قرار می‌دهند. همچنین آنتی‌ژن‌های ویروسی را از طریق رنگ‌آمیزی مستقیم سلول‌های اپی‌تلیال بینی بیمار می‌توان شناسایی نمود.

برای تشخیص عفونت آدنوویروسی در نمونه‌های بافتی یا مایعات بدن بطور معمول از روش PCR استفاده می‌شود که معمولاً با استفاده از پرایمرهای توالی‌های موجود ویروسی (مانند هگزون، VA I) که قادر به شناسایی تمامی سروتیپ‌هاست انجام می‌شود. آزمون‌های PCRای توصیف شده‌اند که یک ناحیهٔ بسیار متغیر در ژن هگزون را پوشش می‌دهند. این آزمون‌ها می‌توانند تمامی سروتیپ‌های شناخته شده آدنوویروس‌های انسانی را شناسایی کنند، و ترادف‌یابی این محصول PCR امکان شناسایی سروتیپ را می‌دهد. این روش در مقایسه با روشی که نیازمند چند هفته زمان به منظوظ جداسازی ویروس پیرو آن آزمون‌های نوترالیزاسیون است، سریع می‌باشد. PCR آدنوویروس معمولاً در پانل‌های تشخیصی ویروس تنفسی قرار داده می‌شود. با وجود این، به خاطر حساسیت بالای آزمایش PCR ممکن‌است آدنوویروس‌های مخفی در برخی بیماران شناسایی شوند.

خصوصیات DNA ویروسی را از طریق هیبریداسیون یا به کمک الگوهای هضم با اندونوکلئازهای محدودکننده می‌توان تشخیص داد و گروه آن را مشخص نمود. این عمل به خصوص برای تیپ‌هایی که کشت آن مشکل است، مفید می‌باشد.

با بررسی مستقیم مواد مدفوعی توسط میکروسکوپ الکترونی یا آزمون الایزا یا آگلوتیناسیون لاتکس آدنوویروس‌های روده‌ای سخت رشد که به آسانی در محیط کشت قادر به تکثیر نیستند را می‌توان شناسایی نمود. از کشت سلولی کلیه جنین انسان که توسط قطعه‌ای از DNA تیپ ۵ آدنوویروسی ترانسفورم شده است (سلول‌های ۲۹۳) این ویروس‌ها به سختی قابل جداسازی می‌باشند.

چون آدنوویروس‌ها قادر به پایداری طولانی در روده و بافت‌های لنفاوی می‌باشند و همچنین ممکن است که آدنوویروس‌ها را در هنگام عود عفونت مشاهده نمود، بنابراین وجود آدنوویروس باید با احتیاط تفسیر شود. جداسازی ویروس از خون، چشم یا ریه بیانگر عفونت اخیر است. جداسازی ویروس از ترشحات نازوفارنکس یا گلوی بیمار مبتلا به بیماری تنفسی می‌تواند مطابق با علامت بالینی بیماری باشد. شناسایی ویروس در مدفوع بیماران دچار گاستروانتریت قطعیتی ایجاد نمی‌کند، مگر اینکه یکی از گونه‌های انتروپاتوژن باشد؛ آزمون‌های ایمونولوژیک جهت شناسایی اختصاصی این سروتیپ‌های ۴۰ و ۴۱ موجود هستند.

ب) سرولوژی

عفونت انسان با هر یک از تیپ‌های آدنوویروس سبب افزایش آنتی‌بادی ثبوت کمپلمان (CF) علیه آنتی‌ژن‌های گروه تمام تیپ‌های آدنوویروس‌می‌گردد. آزمون CF که آنتی‌ژن‌مشترک گروه را شناسایی می‌کند، روشی ساده برای شناسایی عفونت ایجاد شده توسط هر یک از اعضای گروه آدنوویروس می‌باشد. هر چند این تست، حساسیت پایینی دارد. افزایش چهار برابر یا بیشتر در تیتر آنتی‌بادی ثبوت کمپلمان (CF) سرم بین مرحله حاد و نقاهت بیماری، عفونت اخیر آدنوویروسی را نشان می‌دهد. اگرچه این تست، تیپ اختصاصی ویروس را نشان نمی‌دهد.

در صورتی که هدف، شناسایی پاسخ سرولوژی خاص در یک بیمار باشد، می‌توان از تست‌های مهار هماگلوتیناسین یا نوترالیزاسیون استفاده نمود. تست Nt بسیار حساس می‌باشد. تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ آدنوویروس، در افراد آلوده، در بیشتر موارد، چهار برابر یا بیشتر افزایش می‌یابد.

اپیدمیولوژی

آدنوویروس‌ها در تمام نقاط دنیا پراکنده‌اند. این ویروس‌ها در تمام طول سال وجود داشته و معمولاً در سطح جوامع اپیدمی ایجاد نمی‌کنند. شایع‌ترین سروتیپ‌ها در نمونه‌های بالینی شامل تیپ‌های تنفسی با شماره‌های پایین (۱، ۲، ۳، ۵ و ۷) و تیپ‌های گوارشی (۴۰ و ۴۱) می‌باشند. این ویروس‌ها عمدتاً از طریق مدفوعی - دهانی منتقل می‌شوند، اما از طریق قطرات کوچک تنفسی یا اشیای آلوده نیز گاهی منتقل می‌گردند. اکثر بیماریهای

آدنوویروسی تشخیص داده نمی‌شوند، چرا که علامت بالینی نداشته و بسیاری از عفونت‌ها ممکن است فاقد علامت باشند.

عفونت با تیپ‌های ۱، ۲، ۵ و ۶ عمدتاً در اولین سال‌های زندگی رخ می‌دهد؛ تیپ‌های ۳ و ۷ در سنین مدرسه عفونت ایجاد می‌کنند و سایر تیپ‌ها (مثل ۴، ۸ و ۱۹) تا دوران بزرگسالی عفونت ایجاد نمی‌کنند.

در حالی‌که تنها ۵-۲ درصد کل بیماری‌های تنفسی جامعه توسط آدنوویروس‌ها ایجاد می‌شود، اما در سربازان جوان و بالغین جوان که به صورت گروهی یا در نهادها فعالیت دارند بیماری تنفسی ناشی از تیپ‌های ۳، ۴ و ۷ شایع است.

انتقال عفونت چشمی آدنوویروس‌ها از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد، اما انتقال از طریق تماس دست با چشم مهمتر است. التهاب ملتحمه چشم که در استخر شنا ایجاد می‌گردد، احتمالاً از طریق آب است و معمولاً در تابستان رخ می‌دهد و بیشتر توسط تیپ‌های ۳ و ۷ ایجاد می‌شود. کراتوکونژنکتیویت اپیدمیک یک بیماری شدیداً مسری و خطرناک است که توسط تیپ ۸ ایجاد می‌شود و در سال ۱۹۴۱ از استرالیا و از طریق جزایر هاوایی به سواحل غربی آمریکا و سپس به سرعت در کارگاه‌های کشتی‌سازی (به همین دلیل این بیماری را Shipyard eye می‌نامند) و در سراسر ایالت متحده آمریکا منتشر گردید. در ایالت متحده در جمعیت عمومی شیوع آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه تیپ ۸ بسیار پایین است (حدود یک درصد)، در حالی که در ژاپن این میزان بیش از ۳۰ درصد است. در حال حاضر تیپ‌های ۱۹ و ۳۷ آدنوویروس نیز عامل اپیدمی‌های کراتوکونژنکتیویت تیپیک بوده‌اند. شیوع این عفونت، اغلب در کلینیک چشم‌پزشکی، به علت استفاده از محلول‌های آلوده چشمی یا وسایل تشخیصی آلوده رخ می‌دهد.

در بیماران پیوند مغز استخوان میزان شیوع عفونت آدنوویروسی ۳۰-۵ درصد است که این رقم در کودکان بالاتر از بزرگسالان است. این بیماران ممکن است به عفونت کشنده مبتلا گردند. در بیماران پیوند مغز استخوان و دریافت‌کنندگان پیوند کلیه و ادرار مبتلایان به ایدز اغلب تیپ‌های ۳۴ و ۳۵ مشاهده می‌شوند. در بیماران پیوندی بیشترین منبع عفونت احتمالاً فعالیت مجدد ویروس آندوژن است، اگرچه عفونت‌های اولیه ممکن است عامل مهمی در کودکان باشند.

درمان

برای عفونت‌های آدنوویروسی هیچ درمان اختصاصی وجود ندارد.

پیشگیری و کنترل

برای پیشگیری عفونت ساده‌ترین راه شستشوی دقیق دست‌ها می‌باشد. با هیپوکلریت سدیم می‌توان سطح محیط را گندزدایی نمود. در اردوگاه‌ها و مجتمع‌ها باید از دستمال‌های کاغذی استفاده نمود زیرا حوله‌های کثیف می‌توانند به عنوان مخزن عفونت در اپیدمی‌ها باشند. خطر شیوع کونژنکتیویت را با کلرزنی به آب استخرها و فاضلاب‌ها می‌توان به میزان زیادی کاهش داد. جهت کنترل اپیدمی‌های کراتوکونژنکتیویت رعایت روش‌های ضد عفونی کامل طی معاینات چشم‌پزشکی، و استریلیزاسیون کافی وسایل ضروری است.

برای کنترل عفونت‌های آدنوویروسی در محیط نظامی تلاش‌های بیشتر بر پایهٔ تولید واکسن مورد استفاده حاوی ویروس زندهٔ تیپ‌های ۴ و ۷ است که در سلول‌های دیپلوئید انسانی تکثیر یافته و به شکل کپسول پوشش‌دار ژلاتینی حاوی ویروس و به صورت خوراکی تجویز می‌گردد. در سال ۱۹۷۱ این واکسن وارد بازار گردید. ویروس موجود در واکسن از مجرای تنفسی که ممکن است سبب بیماری گردد عبور نمی‌کند و در روده آزاد و عفونت بدون علامت ایجاد می‌کند که موجب ایمنی رضایت‌بخش علیه گونه‌های وحشی می‌شود. این ویروس قادر به سرایت از فرد واکسینه شده به نزدیکان او نیست. این واکسن بسیار مؤثر در نظر گرفته می‌شود، با وجود این از سال ۱۹۹۹، تولید این واکسن متوقف شد و مجدداً در سال ۲۰۱۱ تنها برای کارکنان نظامی آمریکا مجوز دریافت نمود.

چکیدهٔ فصل

- آدنوویروس‌ها ویروس‌های غیر پوشش‌دار، بیست وجهی با یک ژنوم حاوی DNA هستند.
- آدنوویروس‌ها در کل جهان حضور دارند و در کل سال وجود دارند. طغیان‌های بیماری در جامعه غیر معمول هستند.
- سروتیپ‌های متعددی از آنها در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی ایجاد تومور را القا نموده و به عنوان مدلی برای مطالعه مکانیسم‌های سرطان عمل می‌کنند.
- ویروس‌های گروه C، عفونت‌های نهفتهٔ طولانی مدتی را در لوزه‌ها و آدنوئیدها ایجاد می‌نمایند.
- ویروس‌های گروه C ایجاد عفونت‌های تنفسی در کودکان (تیپ ۱-۷) و کارکنان نظامی (تیپ‌های ۳، ۴ و ۷) می‌کنند.
- تیپ‌های ۸، ۱۹، و ۳۷ ایجاد عفونت‌های چشمی شدید می‌نمایند (کراتوکنژکتیویت اپیدمیک).

- آدنوویروس‌های روده‌ای، تیپ‌های ۴۰ و ۴۱، گاستروانتریت را در کودکان کم‌سن‌وسال سبب می‌گردند.
- آدنوویروس‌ها می‌توانند در بیماران دچار نقص ایمنی و دریافت‌کنندگان پیوند عضو بیماری شدید منتشر ایجاد کنند.
- برای عفونت‌های آدنوویروسی، درمان‌های اختصاصی‌ای وجود ندارد.

سؤالات مروری

۱ - مراحل اولیه نسخه‌برداری ژن‌های ویروسی توسط کدام پروتئین یا پروتئین‌های آدنوویروسی تنظیم و موجب تعدیل چرخهٔ سلولی می‌شود؟

(A) فیبر (B) هگزون
(C) پنتون (D) پروتئین انتهایی
(E) پروتئین ناحیهٔ E_1 (F) سیستئین پروتئیناز
(G) پروتئین ناحیهٔ E_3

۲ - کدام پروتئین آدنوویروسی جهت شروع سنتز DNA ویروسی نقش پرایمر دارد؟

(A) فیبر (B) هگزون
(C) پنتون (D) پروتئین انتهایی
(E) پروتئین ناحیهٔ E_1 (F) سیستئین پروتئیناز
(G) پروتئین ناحیه E_3

۳ - بیشتر کپسومرهای کپسید ویروسی را کدام پروتئین آدنوویروسی تشکیل می‌دهد؟

(A) فیبر (B) هگزون
(C) پنتون (D) پروتئین انتهایی
(E) پروتئین ناحیه E_1 (F) سیستئین پروتئیناز
(G) پروتئین ناحیهٔ E_3

۴ - نوزاد سه ماهه‌ای ۵ روز قبل به اسهال آبکی و تب به مدت ۱۰ روز مبتلا شده است. عوامل احتمالی مشکوک روتاویروس یا آدنوویروس تیپ ۴۰ و ۴۱ می‌باشند. جهت تشخیص عفونت آدنوویروسی تیپ ۴۰ و ۴۱ در این بیمار چه نمونه‌ای مناسب‌تر است؟

(A) خون (B) ادرار
(C) سوآب ملتحمه (D) مدفوع
(E) سوآب حلقی (F) مایع مغزی نخاعی

۵ - آدنوویروس‌ها با کدام یک از بیماری‌های انسانی زیر مرتبط نیستند؟

(A) سرطان
(B) سرماخوردگی
(C) بیماری‌های تنفسی حاد
(D) کراتوکونژنکتیویت
(E) گاستروآنتریت
(F) سیستیت خونریزی‌دهنده

۶ - پسر ۲/۵ ساله‌ای که به مهد کودک می‌رود، به عفونت تنفسی خفیف مبتلا می‌شود. سایر کودکان مهد کودک نیز بیماری مشابهی نشان می‌دهند. کدام یک از تیپ‌های آدنوویروس احتمالاً باعث این بیماری‌ها شده است؟

(A) تیپ‌های ۴۰ و ۴۱ (B) تیپ‌های ۸، ۱۹ و ۳۷
(C) تیپ‌های ۱، ۲، ۵ و ۶ (D) تیپ‌های ۳، ۴ و ۷
(E) تیپ‌های ۲۱، ۲۲، ۳۴ و ۳۵

۷ - عامل شایع بیماری تنفسی حاد در سربازان ارتش کدام یک از تیپ‌های آدنوویروسی می‌باشد؟

(A) تیپ‌های ۴۰ و ۴۱ (B) تیپ‌های ۸، ۱۹ و ۳۷
(C) تیپ‌های ۱، ۲، ۵ و ۶ (D) تیپ‌های ۳، ۴ و ۷
(E) تیپ‌های ۲۱، ۲۲، ۳۴ و ۳۵

۸ - در اواخر دههٔ ۱۹۹۰ در سربازان ارتش آمریکا کدام یک از وقایع زیر باعث ظهور مجدد اپیدمی‌های بیماری تنفسی حاد شده است؟

(A) ظهور یک سویه بیماریزای جدید از آدنوویروس‌ها
(B) توقف برنامه واکسیناسیون آدنوویروسی در سربازان
(C) تغییر در خوابگاه‌ها و شرایط آموزشی سربازان
(D) توقف برنامه درمان ضد ویروسی علیه آدنوویروس‌ها در سربازان

۹ - در یک تابستان شما قصد دارید ویروس‌های عامل گاستروآنتریت را بررسی نمائید و در نمونه مدفوع یک ویروس را مشاهده و محیط کشت‌های آلوده نیز اسیدی می‌باشند. ژنوم ویروس، DNA دو رشته‌ای را شناسایی می‌کنید. به نظر شما کدام گزینه بهترین نتیجه‌گیری می‌تواند باشد؟

(A) به احتمال زیاد روتاویروس است.
(B) باید سروتیپ ویروس تعیین تا نقش مهم ویروس در ایجاد بیماری مشخص گردد.
(C) باید با آمانتادین بیمار را درمان نمود تا دورهٔ علایم کوتاهتر شود.
(D) ذره ویروسی باید حاوی آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس باشد.

۱۰ - کدام‌یک از گروه‌های زیر، کمترین ریسک بیماری آدنوویروسی را دارند؟

(A) بزرگسالان سالم (B) کودکان کم‌سن

(C) دریافت کنندگان پیوند مغز استخوان
(D) سربازان ارتش (E) بیماران AIDS

۱۱ - آدنوویروس‌ها عفونت‌های چشمی بسیار مسری ایجاد می‌کنند. کدام‌یک از موارد زیر کمترین احتمال را در انتقال طی شیوع کراتوکونژکتیویت اپیدمیک دارد؟

(A) استخرهای شنا (B) حوله دست
(C) گزش بندپا (D) دست به چشم
(E) تجهیزات آلوده چشمی

۱۲ - ۵۷ تیپ از آدنوویروس انسانی شناخته شده است. کدامیک از گفته‌های زیر صحیح‌تر هستند؟

(A) تیپ‌ها نمی‌توانند از طریق سرولوژیک از یکدیگر تمایز داده شوند.
(B) تمامی آنها در کودکان ایجاد عفونت‌های تنفسی می‌نمایند.
(C) اغلب تیپ‌ها بخوبی درلنفوسیت‌های T تکثیر می‌نمایند.
(D) دو تیپ می‌توانند ایجاد گاستروانتریت کنند.

۱۳ - هر یک از گفته‌های زیر در رابطه با آدنوویروس‌ها صحیح هستند بجز:

(A) آدنوویروس‌ها از یک ژنوم دو رشته‌ای و یک کپسید بدون پوشش تشکیل یافته‌اند.
(B) آدنوویروس‌ها هم ایجاد گلودرد و هم پنومونی می‌کنند.
(C) آدنوویروس‌ها فقط یک تیپ سرولوژیک دارند.
(D) آدنوویروس‌ها به عنوان عامل ایجاد تومور در حیوانات انسان‌ها دخیل می‌باشند ولی در انسان تومور ایجاد نمی‌نمایند.

۱۴ - کدامیک از وضعیت‌های زیر با احتمال کمتری بوسیلهٔ آدنوویروس‌ها ایجاد می‌شوند؟

(A) کنژکتیویت (B) پنومونی
(C) فارنژیت (D) گلومرونفریت

پاسخ‌ها

۱- E	۲- D	۳- B	۴- D	۵- A
۶- C	۷- D	۸- B	۹- B	۱۰- A
۱۱- C	۱۲- D	۱۳- C	۱۴- D	

فصل

۳۳ هرپس‌ویروس‌ها

خانواده هرپس ویروس شامل تعدادی از پاتوژن‌های عمده انسانی است. طیفی از بیماری‌ها بالینی توسط این ویروس‌ها ایجاد می‌شود. بعضی از ویروس‌های این خانواده میزبان‌های متعددی دارند و برخی دیگر نیز از نظر میزبانی محدود می‌باشند. ویژگی بارز هرپس ویروس‌ها توانایی عفونت پایدار و فعالیت مجدد است. فعالیت مجدد ویروس در بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی سبب بروز عوارض خطرناک بهداشتی می‌گردد. ممکن است عفونت ناشی از فعالیت مجدد ویروس از لحاظ بالینی با عفونت اولیه متفاوت باشد. تعداد زیادی ژنهای مختلف در هرپس ویروس‌ها وجود دارد که برخی از آنها به شیمی‌درمانی ضد ویروسی حساس هستند.

هرپس ویروس‌های شایع آلوده کننده انسان از هرپس ویروس ۱ تا ۸ انسانی شماره‌دهی شده‌اند (HHV)، ولی معمولاً با اسم ویژهٔ خودشان به آنها ارجاع داده می‌شود. آنها شامل ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲، ویروس واریسلا - زوستر، سیتومگالوویروس (CMV)، اپشتاین بار ویروس، هرپس ویروس‌های انسانی تیپ ۶ و ۷ و هرپس ویروس ۸ که همچنین هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی (KSHV) نامیده می‌شود، هستند. هرپس ویروس تیپ B میمون نیز قادر به آلوده کردن انسان می‌باشد. گروه هرپس ویروس تقریباً شامل صد ویروس می‌باشد که قادر به آلوده کردن گونه‌های مختلف حیوانات می‌باشد.

خصوصیات هرپس ویروس‌ها

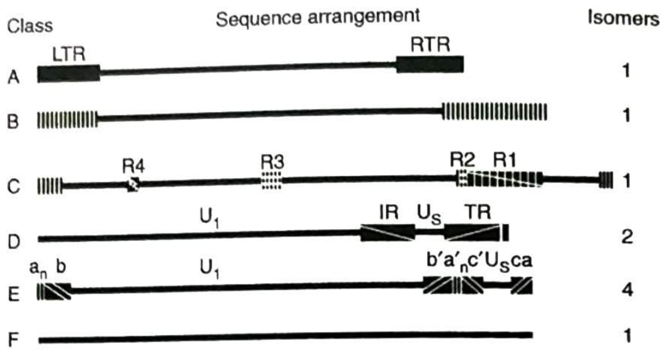
در جدول ۱-۳۳ ویژگی‌های مهم هرپس ویروس‌ها به صورت خلاصه نشان داده شده است.

جدول ۱-۳۳. خصوصیات مهم هرپس ویروس‌ها

ویریون: کروی به قطر ۲۰۰-۱۵۰ نانومتر و دارای کپسید بیست وجهی است.
ژنوم: DNA دورشته‌ای خطی، ۲۴۰kbp-۱۲۵، توالی‌های تکراری
پروتئین‌ها: بیش از ۳۵ پروتئین در ویریون وجود دارد.
پوشش: حاوی گلیکوپروتئین‌های ویروسی و گیرنده Fc
تکثیر: درون هسته سلول انجام می‌شود و از غشاء هسته جوانه می‌زند.
خصوصیات بارز:
تعداد زیادی آنزیم را کد می‌کنند.
برقراری عفونت‌های مخفی
به مدت نامعلوم در میزبان آلوده پایدار می‌مانند
در افرادی که سیستم ایمنی آنها مختل شده است عفونت اغلب عود می‌کند.
برخی از این ویروس‌ها باعث ایجاد سرطان می‌شوند.

ساختمان و ترکیب

هرپس ویروس‌ها، گروه بزرگی از ویروس‌ها هستند. اعضای مختلف آن از نظر جزئیات ساختمانی مشابه می‌باشند و به وسیله میکروسکوپ الکترونی قابل افتراق نیستند. تمام هرپس ویروس‌ها یک هسته مرکزی حاوی زنجیر دورشته‌ای DNA مارپیچی دارند که توسط یک کپسید پروتئینی با تقارن بیست وجهی احاطه شده‌اند. کپسید از ۱۶۲ کپسومر تشکیل شده است. نوکلئوکپسید توسط پوششی احاطه شده است که از غشاء هسته سلول میزبان منشأ گرفته و برآمدگی‌های گلیکوپروتئینی با طول ۸ نانومتر در سطح آن قرار دارند. در حد فاصل بین کپسید و پوشش یک ساختمان بی‌شکل بدون تقارن به نام تگومنت (Tegument) دیده می‌شود. ذرات کامل ویروس پوشش‌دار به قطر ۲۰۰-۱۵۰ نانومتر و ویریون بدون پوشش به قطر ۱۲۵ نانومتر می‌باشد.



شکل ۱-۳۳. طرح شماتیک ترتیب توالی DNA هرپس ویروس‌ها. گروه‌های ژنوم A، B، C، D، E و F به ترتیب نمونه‌هایی از ویروس Channel catfish، هرپس ویروس Saimir، ویروس اپشتاین بار، ویروس واریسلا - زوستر، ویروس هرپس سیمپلکس و هرپس ویروس Tupaia می‌باشند. خطوط افقی مناطق اختصاصی را نشان می‌دهند. در گروه A اشکال مستطیلی تکرار شده تکرار انتهایی چپ و راست (RTR و LTR)، در گروه C تکرار R1 تا R4 برای تکرارهای داخلی و در گروه D، تکرار داخلی و خارجی (TR و IR) را نشان می‌دهند. توالی‌ها درگروه B، در هر دو انتها به میزان زیاد تکرار شده است. انتهای گروه E، شامل دو جزء می‌باشد. به طوری که توالی‌های انتهایی (ab، ca) به صورت یک نظم و ترتیب عکس هم قرار دارند که توالی‌های اختصاصی را به صورت مناطق طویل (U_1) و کوتاه (U_5) جدا می‌سازند. گروه F فاقد نواحی ژنومی تکراری انتهایی می‌باشند. اجزاء ژنوم در گروه‌های D و E عکس یکدیگرند، در گروه D (واریسلا - زوستر) بخش کوچکتر تقریباً عکس بخش درازتر است و DNA، در آرایش بخش کوچکتر دو ایزومر متفاوت تشکیل می‌دهد. اما هر دو بخش کوتاهتر و طویل‌تر در گروه E (ویروس هرپس سیمپلکس) می‌توانند عکس یکدیگر باشند و DNA ویروس از ۴ ایزومر تشکیل شده است.

این ویروس، حاوی ژنوم DNA خطی دورشته‌ای (۱۲۵-۲۴۰kbp) می‌باشد. ترتیب توالی بازها خصوصیت بارز DNA هرپس ویروس می‌باشد (شکل ۱-۳۳). ژنوم این ویروس توالی‌های انتهایی و توالی‌های تکراری داخلی دارد. برخی از اعضای این گروه مانند ویروس هرپس سیمپلکس از طریق نوترتیبی ژنوم، ایزومرهای متفاوت ژنومی را به وجود می‌آورند. میزان سیتوزین و گوانین DNA هرپس ویروس‌ها ۷۵-۳۱ درصد است. اعضای مختلف گروه در توالی‌های DNA تشابه اندکی دارند، به جز هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ که از نظر توالی‌های DNA حدود ۵۰ درصد شباهت دارند و هرپس ویروس‌های انسانی ۶ و ۷ (HHV-6 و HHV-7) که هومولوژی ترادفی محدودتری (حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد) نشان می‌دهند. تحت تأثیر آندونوکلئازهای محدودکننده الگوهای اختصاصی متفاوتی در ویروس‌های تیپ ۱ و ۲ و حتی در گونه‌های مختلف هر تیپ مشاهده شده است. در مطالعات اپیدمیولوژیک، با استفاده از روش انگشت‌نگاری می‌توان گونه یک ویروس را شناسایی کرد.

ژنوم هرپس ویروس بزرگ و حداقل ۱۰۰ پروتئین مختلف راکد می‌کند. از این میان بیش از ۳۵ پلی‌پتید در ساختمان ذره ویروسی نقش دارند؛ حداقل ۱۰ عدد بخشی از پوشش ویروس هستند. هرپس ویروس‌ها آنزیم‌های اختصاصی متعددی که در متابولیسم اسید نوکلئیک، ساختمان DNA و تنظیم پروتئین نقش دارند (مانند DNA پلیمراز، تیمیدین کیناز، پروتئین کیناز) را کد می‌کنند. بسیاری از ژن‌های هرپس ویروسی به نظر می‌رسد که هومولوگ‌های ویروسی از ژن‌های سلولی باشند.

طبقه‌بندی

طبقه‌بندی تاکسونومیک اعضاء خانواده هرپس ویروس مشکل است. براساس ویژگی‌های بیولوژیک نوعی تقسیم‌بندی به زیرخانواده‌ها انجام شده است (جدول ۲-۳۳). آلفا هرپس ویروس‌ها به سرعت تکثیر می‌یابند، اثر سیتولیتیکی دارند و عفونت‌های مخفی در نورون‌ها ایجاد می‌نمایند. در این گروه ویروس‌های هرپس سیمپلکس (جنس سیمپلکس ویروس) و ویروس واریسلا - زوستر (جنس واریسلوویروس) قرار دارند. تکثیر بتاهرپس ویروس‌ها آهسته بوده و خاصیت سیتومگالیک (بزرگ‌شدن سلول‌های آلوده) دارند و به صورت مخفی در غدد ترشحی و کلیه‌ها به صورت پایدار باقی می‌مانند. در این گروه CMV در جنس سیتومگالوویروس قرار دارد. همچنین اعضای جنس روزئولوویروس (Roseolovirus) که به نام هرپس ویروس‌های انسانی تیپ ۶ و ۷ نامگذاری شده‌اند، در این گروه طبقه‌بندی می‌شوند. این ویروس‌ها براساس خصوصیات بیولوژیکی به عنوان گاماهرپس ویروس طبقه‌بندی می‌شوند، زیرا این ویروس‌ها لنفوسیت‌ها (لنفوتروپیک T) را آلوده می‌کنند. اما آنالیز مولکولی ژنوم نشان می‌دهد که این ویروس‌ها به بتاهرپس ویروس شباهت بیشتری دارند. از گروه گاما هرپس ویروس‌ها، اپشتاین بار ویروس جنس Lymphocryptovirus، سلول‌های لنفاوی را آلوده می‌کنند و در آنها مخفی می‌شوند.

جدول ۲-۳۳. طبقه‌بندی هرپس ویروس‌های انسانی

زیرخانواده (ˈهرپس ویرینه ˈ)	ویژگی‌های بیولوژیک			مثال‌ها	
	چرخه رشد و سیتوپاتولوژی	عفونت مخفی	جنس	اسامی علمی هرپس ویروس انسانی	اسامی رایج
آلفا	کوتاه، سیتولیتیک	نورون‌ها	سیمپلکس ویروس	تیپ ۱	ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱
				تیپ ۲	ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۲
			واریسلا ویروس	تیپ ۳	ویروس واریسلا – زوستر
بتا	طولانی، سیتومگالیک	غدد، کلیه‌ها	سیتومگالوویروس	تیپ ۵	سیتومگالوویروس
	طولانی، لنفوپرولیفراتیو	بافت لنفوئید	روزئولوویروس	تیپ ۶	هرپس ویروس انسانی تیپ ۶
				تیپ ۷	تیپ ۷
گاما	متغیر، لنفوپرولیفراتیو	بافت لنفوئید	لمفوکریپتوویروس	تیپ ۴	ویروس اپشتاین بار
			رادینوویروس	تیپ ۸	هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی

هرپس ویروسی که عامل سارکوم کاپوسی (KSHV) است به عنوان HHV-8 انسانی نامگذاری شده و در جنس رادینوویروس قرار دارد.

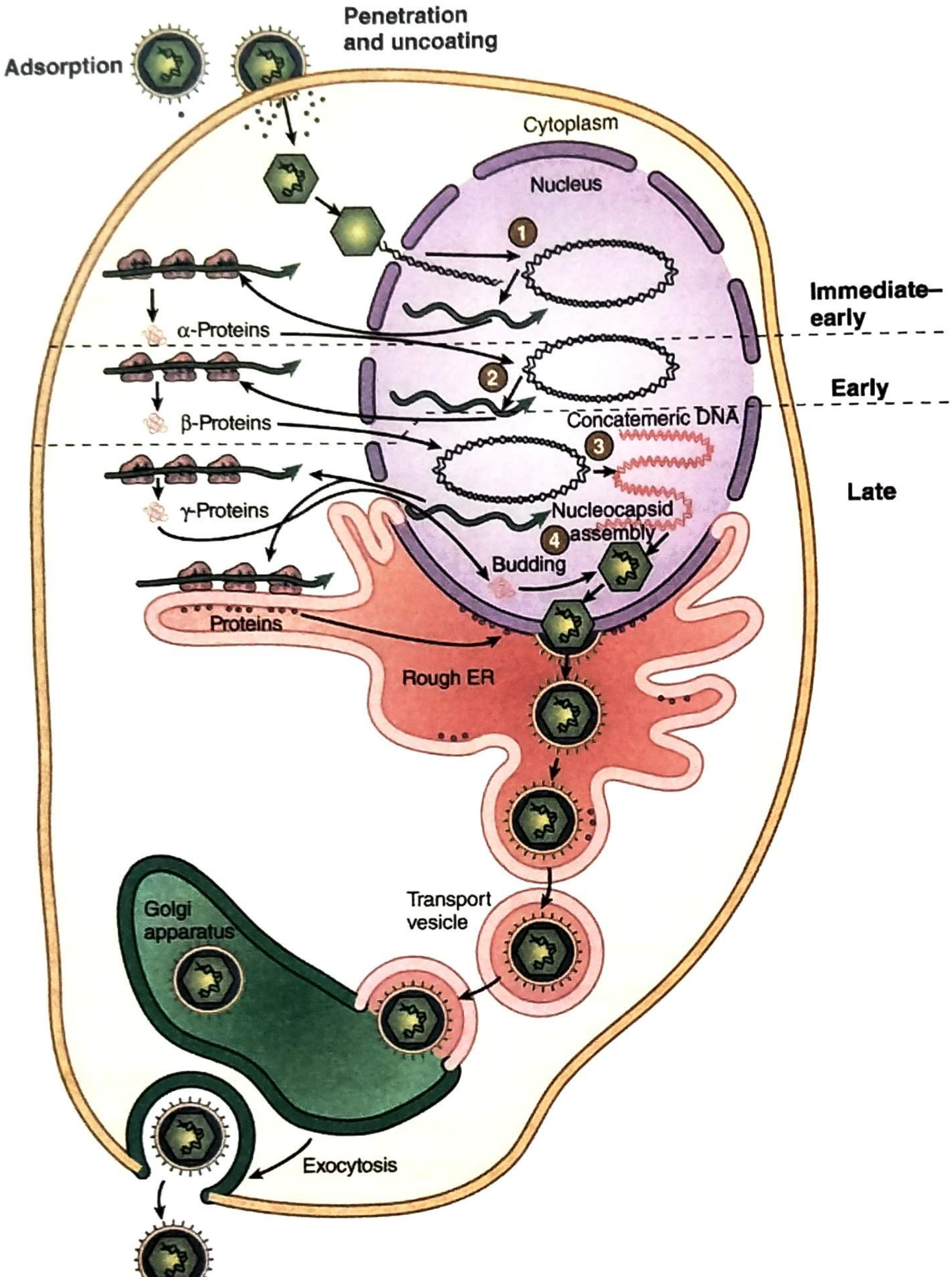
بسیاری از هرپس ویروس‌ها قادر به آلوده کردن حیوانات می‌باشند که مهم‌ترین آنها شامل: ویروس B (هرپس ویروس سیمیه یا سرکوپیتسین هرپس ویروس ۱) در جنس سیمپلکس ویروس؛ هرپس ویروس‌های Saimiri، Aotus و Ateles در میمون، هر دو در جنس رینوویروس هستند؛ هرپس ویروس مارموست (جنس سیمپلکس ویروس)، و ویروس هاری کاذب (Pseudorabies) در خوک، و ویروس رینوتراکئیت (Rhinotracheitis) عفونی در گاو و گوسفند می‌باشد (هر دو در جنس وریسلّوویروس هستند).

بین اعضای گروه هرپس ویروس ارتباط آنتی‌ژنی کمی وجود دارد. تشابه آنتی‌ژنی تنها در ویروس‌های هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ به میزان زیادی وجود دارد. بین HHV-6 و HHV-7 اپی‌توپ واکنش‌کننده به تعداد اندکی وجود دارد.

تکثیر هرپس ویروس

در شکل ۲-۳۳ چرخهٔ تکثیر هرپس ویروس به طور خلاصه نشان داده شده است. بعد از اتصال گلیکوپروتئین‌های سطحی با گیرنده‌های اختصاصی سلول، ویروس به سلول میزبان وارد می‌شود. برخی از هرپس ویروس‌ها به گلیکوزآمینوگلیکان‌های سطح سلول و به خصوص به هپاران سولفات متصل می‌شوند. اتصال ویروس همچنین نیازمند اتصال به یکی از کمک‌گیرنده‌ها (به عنوان مثال، اعضای سوپرخانوادهٔ ایمونوگلوبولین‌ها) است. کپسید ویروس پس از فیوژن از سیتوپلاسم به طرف منافذ هسته حرکت می‌کند و پس از پوشش‌برداری DNA ویروس با هسته سلول مرتبط می‌شود. بلافاصله پس از آزادشدن از کپسید DNA ویروس گرد می‌شود. ژنوم ویروس به طور منظم، پی در پی و دقیق بیان می‌شود. ژن‌های اولیه فوری در ابتدا بیان می‌شوند که موجب تولید پروتئین‌های آلفا (α) می‌گردند. پروتئین‌های آلفا، ژن‌های اولیه را بیان می‌کنند و آنها را به پروتئین‌های بتا (β) ترجمه می‌نمایند. در این هنگام همانندسازی DNA ویروسی آغاز می‌شود و نسخه‌های بعدی که پروتئین‌های گاما (γ) را تولید می‌کنند ایجاد می‌شود. در سلول‌های آلوده به هرپس ویروس بیش از ۵۰ پروتئین مختلف سنتز می‌شوند. بسیاری از پروتئین‌های آلفا و بتا خاصیت آنزیمی دارند و یا پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA هستند. پروتئین‌های گاما، اکثراً اجزای ساختمانی ویروس را تشکیل می‌دهند.

در تمام طول چرخه تکثیر ویروس نسخه‌برداری از DNA ویروسی توسط RNA پلی‌مراز II سلولی و به کمک عوامل ویروسی انجام می‌شود. توسط مکانیسم DNA Rolling-circle ویروس سنتز می‌شود. هرپس ویروس‌ها از ویروس‌های دیگر دارای DNA متفاوتند، زیرا تعداد زیادی از آنزیم‌ها که در سنتز DNA نقش دارند را کد می‌نمایند (این آنزیم هدف‌های خوبی برای داروهای ضد ویروسی می‌باشند). DNAهای ویروسی سنتز شده درون نوکلئوکپسیدهای خالی در هسته سلول تجمع می‌یابند.



شکل ۲-۳۳. چرخه تکثیر ویروس هرپس‌سیمپلکس. ۱) ویروس با غشاء پلاسمایی ادغام می‌شود و DNA ویروسی از کپسید رها شده و از منافذ هسته، وارد هسته می‌گردد. به دنبال آن نسخه‌برداری ژن‌های اولیه فوری صورت می‌گیرد (immediate-early genes). ۲) α پروتئین‌ها، محصولات ژن‌های اولیه - فوری، نسخه‌برداری از ژن‌های اولیه را تحریک می‌کنند. ۳) β پروتئین‌ها، محصولات ژن‌های فوری (early) در همانندسازی DNA نقش دارند و موجب تشکیل Concatemeric DNA می‌گردند. ژن‌های بزرگ نسخه‌برداری می‌شوند. ۴- γ پروتئین‌ها، محصولات ژن‌های تأخیری و تشکیل دهنده پروتئین‌های ساختاری ویروس، در اسمبلی ویریون نقش دارند. طول DNA ویروس از نواحی کانکاتامر شکسته شده و داخل کپسید بسته‌بندی می‌شود. ذرات ویروسی پوشش‌دار در شبکه آندوپلاسمی (ER) تجمع یافته و از سلول منتقل می‌شوند.

بلوغ توسط جوانه‌زدن نوکلئوکپسیدها از میان غشاء داخلی تغییر یافتهٔ هسته رخ می‌دهد. ذرات ویروسی پوشش‌دار سپس توسط حرکت وزیکولار به سطح سلول جابجا می‌شوند. مدت چرخه تکثیر ویروس، متفاوت است که از ۱۸ ساعت برای هرپس سیمپلکس تا بیش از ۷۰ ساعت برای CMV متغیر است. سلول‌هایی که به عفونت ویروسی مبتلا می‌گردند و ویروس در آنها تکثیر می‌یابد بالاخره از بین می‌روند. در اوایل چرخه عفونت سنتز ماکرومولکول‌های میزبان، پروتئین و DNA طبیعی سلول تقریباً متوقف می‌گردد. اثر سایتوپاتیک که توسط هرپس ویروس‌های مختلف انسانی ایجاد می‌شود کاملاً متمایز است و می‌تواند شامل انکلوزیون بادی‌های داخل هسته باشد (شکل ۳-۳۳).

مقدار ORF (Open-reading-frame) کدکننده پروتئین در ژنوم‌های هرپس ویروس طیفی از حدود ۷۰ تا بیشتر از ۲۰۰ می‌باشد. در هرپس سیمپلکس ویروس حدود نیمی از ژن‌ها برای رشد در سلول‌های کشت نیاز نمی‌باشند. ژن‌های دیگر احتمالاً برای بقاء ویروسی در میزبان‌های طبیعی نیاز می‌باشد.

اخیراً مشخص شده که هرپس ویروس‌ها چندین micro RNAs، RNAهای کوچک تک رشته(حدود ۲۲ نوکلئوتید) بیان می‌کنند که پس از نسخه‌برداری برای تنظیم بیان ژن عمل می‌کنند. پیش‌بینی شده که این micro RNAهای ویروسی در ورود تنظیم شده به مرحله نهفته چرخه زندگی ویروس یا خروج از مرحله نهفته اهمیت دارند و احتمالاً اهداف جالبی برای درمان ضد ویروسی جدید می‌باشند.

مروری بر بیماری‌های هرپس ویروس‌ها

بیماری‌های مختلفی توسط هرپس ویروس‌ها ایجاد می‌شوند. عفونت اولیه و بیماری عودکننده که توسط ویروس ایجاد می‌شود ممکن است سلول‌های مختلفی را درگیر سازد و علایم بالینی متفاوت ایجاد نماید.

ویروس‌های هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲، سلول‌های اپی‌تلیال را آلوده کرده و عفونت مخفی در نورون‌ها ایجاد می‌کنند. ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ عمدتاً با زخم‌های دهان و حلق مرتبط است و باعث حملات مجدد تبخال می‌شود. ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۲ به طور عمده مخاط دستگاه تناسلی را آلوده کرده و هرپس تناسلی ایجاد می‌نماید. هر دو ویروس توانایی ایجاد بیماری عصبی را دارند. ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ شایع‌ترین عامل آنسفالیت اسپورادیک در ایالات متحده آمریکاست. هر دو تیپ ویروس موجب عفونت‌های شدید در نوزادان می‌گردند.

در عفونت اولیه، ویروس واریسلا - زوستر آبله مرغان (واریسلا) ایجاد می‌کند و در نورون‌ها عفونت مخفی ایجاد می‌نماید. فعالیت مجدد این ویروس باعث ایجاد بیماری زونا (Shingles) می‌گردد. بالغینی که برای اولین بار با ویروس واریسلا - زوستر آلوده شده‌اند مستعد ابتلا به پنومونی شدید ویروسی می‌باشند.

در سلول‌های اپی‌تلیال مجاری تنفسی، غدد بزاقی و کلیه‌ها CMV تکثیر می‌یابد و در لنفوسیت‌ها به صورت پایدار باقی می‌ماند. این ویروس مونونوکلئوز عفونی (هتروفیل - منفی) ایجاد می‌کند. گاهی بیماری انکلوزیون سیتومگالیک در نوزادان دیده می‌شود. سیتومگالوویروس یکی از عوامل مهمی است که می‌تواند نقایص مادرزادی، از دست رفتن شنوایی نوزادان، و عقب‌ماندگی ذهنی ایجاد نماید.

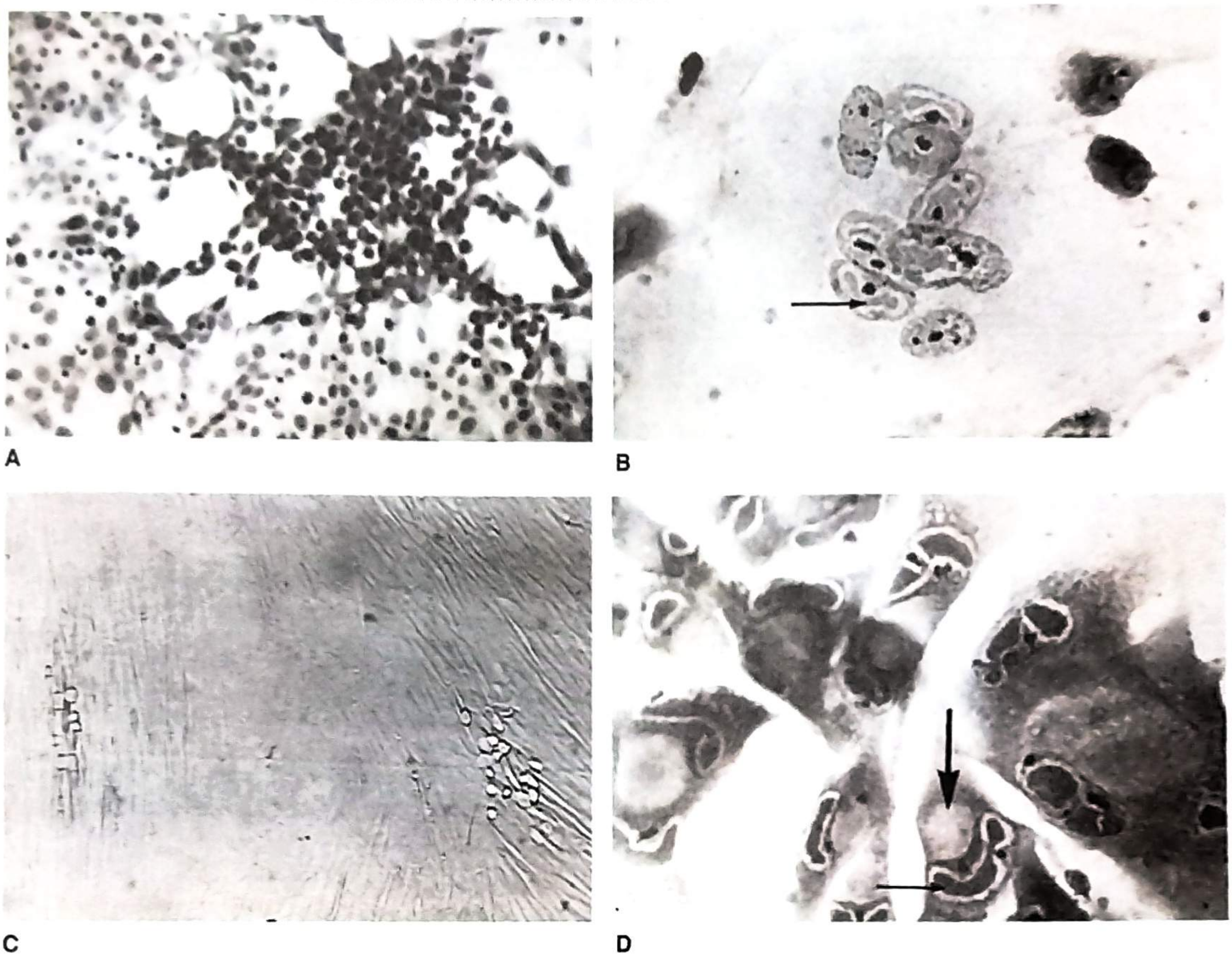
در سلول‌های اپی‌تلیال گلو و حلق و غده پاروتید ویروس اپشتاین بار تکثیر یافته و عفونت مخفی در لنفوسیت‌ها ایجاد می‌کند. این ویروس مونونوکلئوز عفونی را ایجاد کرده و در افراد با نقص ایمنی موجب اختلالات لنفوپرولیفراتیو می‌گردد.

HHV-6 لنفوسیت‌های T را آلوده می‌کند. این ویروس به طور معمول در اوایل کودکی کسب شده و ایجاد روزئولا اینفنتوم یا بثورات جلدی سرخ رنگ (اگزانتم سوبیتوم) و بمانند آن عفونت‌هایی در بیماران دچار نقص ایمنی می‌نماید. HHV-7، که آن نیز یک ویروس دارای گرایش به لنفوسیت T است، هنوز با هیچ بیماری خاصی ارتباط داده نشده است. HHV-8 با سارکوم کاپوسی که تومور عروق خونی است مرتبط می‌باشد و در بیماران مبتلا به ایدز شایع‌تر است.

ویروس هرپس B میمون ماکاک می‌تواند انسان را آلوده نماید. این عفونت‌ها نادر بوده، اما در صورت وقوع بیماری عصبی شدید و اغلب کشنده ایجاد می‌نمایند.

در بیماران دچار سرکوب ایمنی (مانند دریافت‌کنندگان پیوند، بیماران مبتلا به سرطان) هرپس ویروس‌ها به طور مکرر فعال می‌شوند و گاهی بیماری شدید مانند پنومونی یا لنفوم ایجاد می‌کنند.

هرپس ویروس‌ها با بیماری‌های بدخیم در انسان و حیوانات پست مرتبط می‌باشند، مانند ویروس اپشتاین بار که با لنفوم بورکیت کودکان آفریقایی و با سرطان نازوفارنکس و سایر انواع لنفوم در ارتباط است. هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی با سارکوم کاپوسی، ویروس بیماری مارک (Marek) با لنفوم پرندگان و بعضی از هرپس ویروس‌های پستانداران با سارکوم سلول رتیکولر و لنفوم در میمون‌ها مرتبط هستند.



شکل ۳-۳۳. اثرات سایتوپاتیک ایجاد شده توسط هرپس ویروس‌ها. **A**، ویروس هرپس سیمپلکس در سلول‌های HEP-2 (رنگ‌آمیزی‌هماتوکسیلین - ائوزین، ×۵۷)، با سلول‌های اولیه متورم و گرد که به صورت کانونی مشاهده می‌شوند **B**، در سلول‌های کلیهٔ‌انسان (×۲۲۸، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین) ویروس واریسلا - زوستر با سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای حاوی اجسام درون‌هسته‌ای با خاصیت اسیدوفیلیک که با فلش نشان داده شده است. **C**. سیتومگالوویروس در سلول‌های فیبروبلاست انسانی (×۳۵بدون رنگ‌آمیزی) با دو کانون دارای اثر سیتوپاتیک که در حال پیشرفت است. **D**. در سلول‌های فیبروبلاست انسانی (×۲۲۸،رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین)، سیتومگالوویروس سلول‌های غول‌پیکر حاوی اجسام درون سلولی با خاصیت اسیدوفیلیک در هسته (فلش‌های کوچک) و سیتوپلاسم (فلش‌های بزرگ) نشان داده شده‌اند. در سیتوپلاسم اجسام درون سلولی بزرگ و حلقوی هستند.

عفونت‌های هرپس ویروس در انسان

ویروس هرپس سیمپلکس

در جوامع انسانی ویروس‌های HSV به وفور پراکنده هستند. این ویروس‌ها میزبان‌های متعددی دارند و در انواع مختلفی از سلول‌ها تکثیر می‌یابند و قادرند حیوانات مختلفی را آلوده نمایند.

این ویروس‌ها به سرعت تکثیر می‌یابند و به میزان زیادی سیتولیتیک هستند. بیماری‌های مختلفی مانند التهاب حاد مخاط دهان و لثه، التهاب قرنیه و ملتحمه چشم، آنسفالیت، بیماری تناسلی و عفونت‌های نوزادان توسط هرپس سیمپلکس ویروس‌ها ایجاد می‌شود. در سلول‌های عصبی این ویروس‌ها عفونت مخفی ایجاد کرده و عود این عفونت‌ها نیز به طور مکرر رخ می‌دهد.

جدول ۳-۳۳. مقایسه ویروس‌های هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲

خصوصیات	HSV-1	HSV-2
بیوشیمیایی:		
ترکیب بازی (C+G) در DNA ویروسی	٪۶۷	٪۶۹
چگالی شناوری DNA (g/cm^3)	۱/۷۲۶	۱/۷۲۸
چگالی شناوری ویریون (g/cm^3)	۱/۲۷۱	۱/۲۶۷
تشابه بین DNAهای ویروسی	تقریباً ۵۰ درصد	تقریباً ۵۰ درصد
بیولوژی:		
حاملین یا منابع حیوانی	ندارد	ندارد
محل عفونت مخفی	گانگلیون‌های عصب سه‌قلو	گانگلیون‌های خاجی
اپیدمیولوژی:		
سن ایجاد عفونت اولیه	کودکان کم‌سن	بزرگسالان جوان
انتقال	تماس (اغلب بزاق)	تماس جنسی
کلینیکی:		
عفونت اولیه:		
التهاب حاد لثه و مخاط دهان	+	−
التهاب لوزه و گلو	+	−
التهاب ملتحمه و قرنیه	+	−
عفونت‌های نوزادی	±	+
عفونت عودکننده:		
تب‌خال	+	−
کراتیت	+	−
عفونت اولیه یا عودکننده:		
هرپس پوستی		
گرفتاری پوست ناحیه بالای کمر	+	±
گرفتاری پوست ناحیه پایین کمر	±	+
دست‌ها یا بازوها	+	+
عقربک هرپسی (Herpetic whitlow)	+	+
اگزمای تب خالی	+	−
هرپس تناسلی	±	+
آنسفالیت هرپسی	+	−
مننژیت هرپسی	±	+

خصوصیات ویروس‌های هرپس‌سیمپلکس

ویروس‌های هرپس سیمپلکس دارای دو تیپ متمایز HSV-1 و HSV-2 می‌باشند (جدول ۳-۳۳). از لحاظ ساختمانی، ژنوم این دو تیپ شباهت زیادی دارند و دارای توالی‌های مشابهی نیز می‌باشند. به کمک روش‌های آنالیز DNA ویروسی و با استفاده از آنزیم‌های محدودکننده می‌توان این دو تیپ را از هم افتراق داد. از لحاظ سرولوژی این دو تیپ واکنش متقاطع دارند اما هر کدام حاوی چندین پروتئین اختصاصی نیز می‌باشند. این دو تیپ روش‌های انتقال متفاوتی دارند. درحالی‌که HSV-1 معمولاً از طریق تماس به وسیله بزاق آلوده منتشر می‌گردد، HSV-2 از

طریق تماس جنسی یا از طریق عفونت تناسلی مادر به نوزاد منتقل می‌شود. به هر حال، این الگوها کمتر اختصاصی بوده و هر دو ویروس می‌توانند هر دوی این الگوها را ایجاد نمایند.

چرخه تکثیر هرپس ویروس سریع است و حدود ۱۶-۸ ساعت می‌باشد. ژنوم HSV بزرگ است (۱۵۰kbp) و حداقل ۷۰ پلی‌پپتید را می‌تواند کد نماید، که نقش تعداد زیادی از این پروتئین‌ها در تکثیر یا مخفی‌شدن ویروس به طور کامل مشخص نشده است. حداقل ۸ گلیکوپروتئین ویروسی سنتز می‌شود که قوی‌ترین محرک تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده گلیکوپروتئین (gD) است. گلیکوپروتئین C، پروتئین متصل شونده به کمپلمان (C3b) است و گلیکوپروتئین E، گیرندهٔ Fc بوده که به بخش Fc مولکول IgG متصل می‌شود. گلیکوپروتئین G اختصاصی تیپ بوده و موجب تمایز آنتی‌ژنی هرپس ویروس تیپ ۱ و هرپس ویروس تیپ ۲ می‌شود.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

الف) پاتولوژی

چون ویروس هرپس سیمپلکس، عفونت سیتولیتیک ایجاد می‌کند، و تغییرات پاتولوژیک به صورت نکروز سلول‌های آلوده همراه با پاسخ التهابی است. ضایعاتی که توسط HSV-1 و HSV-2 در پوست و مخاط ایجاد می‌شود مشابه ضایعات ویروس آبله مرغان می‌باشد. تغییراتی که توسط HSV در عفونت اولیه و عودکننده ایجاد می‌شود، مشابه است. تنها در میزان شدت آن کمی تفاوت دارند که این امر وسعت سیتوپاتولوژی ویروس را نشان می‌دهد.

تغییرات اختصاصی بافتی عبارتند از: بالونی شدن سلول‌های آلوده، تولید اجسام انکلوزیونی درون هسته‌ای از نوع Cowdry تیپ A، وجود کروماتین در اطراف آن و تشکیل سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای (Giant cells). به تدریج تمام هسته توسط انکلوزیون‌ها پر و سپس متراکم شده و از غشاء داخلی هسته خارج می‌گردند. یک روش مؤثر برای انتقال هرپس سیمپلکس ویروس از سلولی به سلولی دیگر حتی با وجود آنتی‌بادی خنثی‌کننده ادغام (Fusion) می‌باشد.

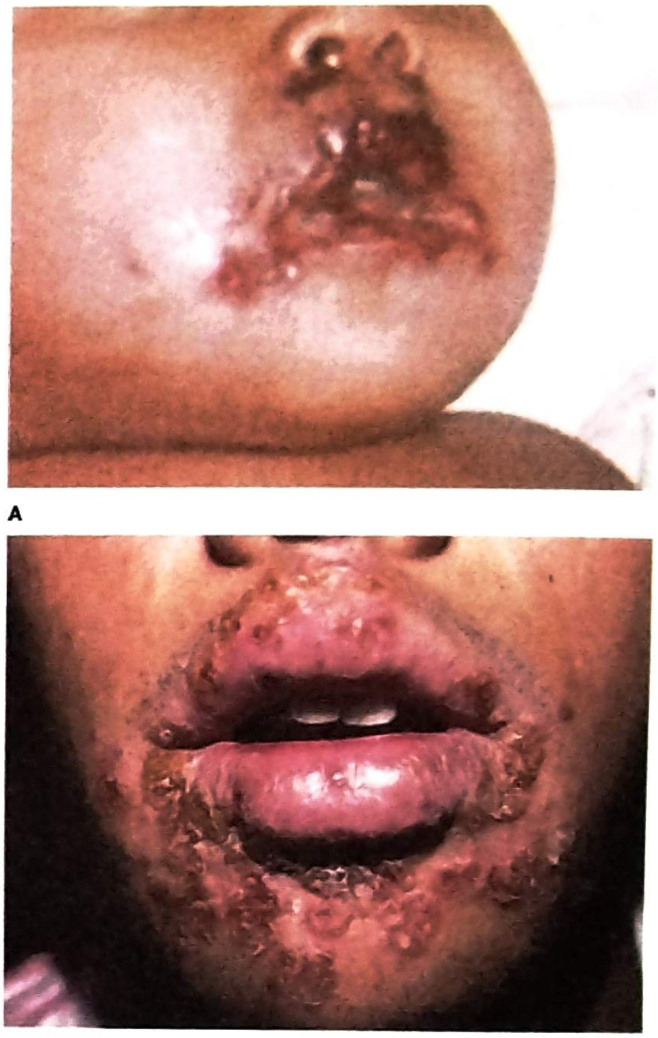
ب) عفونت اولیه

ویروس هرپس سیمپلکس از افراد آلوده از طریق تماس وارد بدن فرد حساس می‌شود. این ویروس جهت آغاز عفونت باید با سطوح مخاطی یا پوست آسیب دیده در معرض قرار داده شود (پوست سالم نسبت به ورود ویروس مقاوم است). ابتدا در محل ورود ویروس‌ها تکثیر می‌یابند. ویروس سپس انتهای اعصاب محیطی را مورد تهاجم قرار می‌دهند و سپس از آنجا به صورت بالارونده و معکوس به گانگلیون‌های ریشه پشتی منتقل می‌شوند جایی که پس از تکثیر بیشتر عفونت مخفی پایه‌یزی می‌شود. عفونت‌های دهان و حلق که توسط ویروس هرپس سیمپلکس در حالی که ایجاد می‌گردد باعث عفونت مخفی در گانگلیون‌های عصب سه قلو می‌شوند؛ اما عفونت‌های ویروسی ناشی از هرپس سیمپلکس تناسلی گانگلیون‌های خاجی (Sacral) را گرفتار می‌سازد.

عفونت‌های اولیه ویروس هرپس سیمپلکس معمولاً خفیف بوده؛ در واقع اغلب آنها بدون علامت می‌باشند. تنها برخی از آنها ندرتاً HSV می‌تواند وارد سیستم عصبی مرکزی شده و ایجاد مننژیت یا انسفالیت کند. درگیری وسیع اندام‌ها زمانی می‌تواند ایجاد شود که یک میزبان دچار نقص ایمنی قادر به محدود نمودن همانندسازی ویروس و ویرمی پس از آن نباشد.

ج) عفونت مخفی

ویروس هرپس سیمپلکس در گانگلیون‌های آلوده به صورت مخفی و بدون تکثیر باقی می‌ماند و در این حالت تنها تعداد کمی از ژن‌های آن بیان می‌شوند. ویروس در گانگلیون‌های آلوده به صورت مخفی در تمام طول عمر در بدن میزبان باقی می‌ماند. در فواصل عود بیماری هیچ ویروسی در محل عود ضایعات یا مجاور آن مشاهده نمی‌شود. وجود یک محرک مناسب (مانند آسیب آکسون‌ها، تب، استرس جسمی یا هیجانی، مواجهه با اشعه فرابنفش) توانایی فعال نمودن ویروس مخفی را دارد. در این حالت، از طریق آکسون‌ها ویروس مجدداً به محل اولیه عفونت منتقل می‌گردد و در پوست یا غشاهای مخاطی تکثیر می‌یابد. علیرغم ایمنی اختصاصی سلولی و هومورال که علیه ویروس هرپس سیمپلکس در میزبان ایجاد می‌شود، این ویروس می‌تواند عفونت‌های خود به خود عودکننده ایجاد نماید. اما به علت وجود ایمنی معمولاً تکثیر ویروس محدود شده و عفونت با شدت کمتری ظاهر می‌شود. موارد عود بیماری، که اتفاق می‌افتد اکثراً بدون علامت هستند و شناسایی آنها تنها با دفع ویروس از طریق ترشحات می‌باشد. عود بیماری علامت‌دار، به صورت تبخال در مجاورت لب ظاهر می‌شود. بیش از ۸۰ درصد جمعیت انسانی، دارای HSV-1 به صورت مخفی می‌باشند اما تنها در تعداد کمی از افراد جامعه عفونت‌های عودکننده بروز می‌کند. اینکه چرا بعضی از افراد به عفونت‌های عودکننده مبتلا می‌شوند، هنوز مشخص نیست.



A

B

شکل ۴-۳۳. A) التهاب حاد لثه و دهان اولیه ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس B) ضایعات ناشی از عفونت عودکننده ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس

یافته‌های بالینی

ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ چندین عفونت بالینی را ایجاد می‌نمایند که ممکن است اولیه یا عودکننده باشند (جدول ۳-۳۳). معمولاً در افراد فاقد آنتی‌بادی عفونت‌های اولیه رخ می‌دهد و در برخی موارد از نظر بالینی مشخص نیستند؛ ولی آنتی‌بادی ایجاد نموده و باعث عفونت مخفی در گانگلیون‌های حسی می‌گردند. عود ضایعات شایع است.

الف) بیماری دهان و گلو
(Oropharyngeal disease)

عفونت‌های اولیه که توسط HSV-1 ایجاد می‌شوند معمولاً بدون علامت هستند. علایم کلینیکی بیماری اغلب در کودکان کم‌سن (سنین ۵-۱ سال) رخ می‌دهد و مخاط لثه و دهان را گرفتار می‌سازد (شکل ۴A-۳۳). دورهٔ کمون کوتاه بوده (حدود ۵-۳ روز اما می‌تواند ۱۲-۲ روز نیز باشد) و بیماری بالینی ۳-۲ هفته طول می‌کشد. علایم بیماری شامل تب، گلودرد، ضایعات وزیکولار و زخمی، ادم، التهاب حاد لثه و دهان، لنفادنوپاتی زیر فکی تحتانی، بی‌اشتهایی و بی‌حالی می‌باشد. بارزترین و شایع‌ترین ضایعه التهاب لثه (تورم و حساس‌شدن) است. عفونت‌های اولیه بالغین معمولاً التهاب گلو (فارنژیت) و التهاب لوزه ایجاد می‌کند. لنفادنوپاتی موضعی ممکن است رخ دهد.

عود بیماری اغلب به همراه ظهور وزیکول‌ها در اطراف لب‌ها بروز می‌کند (شکل ۴B-۳۳). در ابتدای بیماری، درد شدیدی وجود دارد که طی ۵-۴ روز کاهش می‌یابد. ضایعات از مراحل پوستولار و تشکیل پوسته ضخیم (Crust) عبور کرده و بدون اینکه زخمی بر جای گذارند، طی ۱۰-۸ روز بهبود می‌یابند. ضایعات ممکن است به طور مکرر و در فواصل زمانی مختلف و در یک محل عود کنند. تکرر عود بیماری در افراد مختلف متفاوت است. بیشتر موارد عود ضایعات دهانی به صورت بدون علامت بوده و دوره کوتاهی دارند (۲۴ ساعت).

ب) التهاب قرنیه و ملتحمه چشم
(Keratoconjunctivitis)

عفونت اولیه هرپس سیمپلکس در چشم التهاب شدیدی در قرنیه و ملتحمهٔ چشم ایجاد می‌نماید. ضایعات عودکننده شایع می‌باشند و بیمار از زخم قرنیه و زخم‌های دندریتیک یا وزیکول‌های روی پلک چشم رنج می‌برد. در صورت عود کراتیت، گاهی بستر بافت قرنیه گرفتار می‌شود که منجر به کدورت دائمی قرنیه و کوری چشم می‌گردد. دومین عامل کوری قرنیه در آمریکا به علت عفونت‌های هرپس سیمپلکس ویروسی پس از تروما (ضربه) می‌باشد.

ج) هرپس تناسلی

بیماری تناسلی معمولاً توسط HSV-2 و بندرت HSV-1 ایجاد می‌شود. عفونت‌های اولیه تناسلی که توسط هرپس ویروس ایجاد می‌شود، شدید بوده و بیماری حدود ۳ هفته ادامه می‌یابد. هرپس تناسلی در مردان به صورت وزیکولی بر روی آلت تناسلی و در زنان به صورت ضایعات گردن رحم، فرج، مهبل و پرینه دیده می‌شود. ضایعات دردناک بوده و ممکن است همراه با تب، بی‌حالی، سوزش ادرار و لنفادنوپاتی کشالهٔ ران باشد. ناراحتی و عوارض در دو جنس شایع می‌باشد. این عوارض شامل ضایعات

خارج تناسلی (حدود ۲۰ درصد موارد) و مننژیت آسپتیک (حدود ۱۰ درصد موارد) می‌باشد. ویروس تا سه هفته دفع می‌گردد.

به علت وجود واکنش متقاطع بین HSV-1 و HSV-2، ایمنی قبلی علیه عفونت غیرهم‌تیپ حفاظت نسبی ایجاد می‌کند. در افرادی که قبلاً با HSV-1 ایمن شده‌اند، عفونت اولیه با HSV-2، علایم خفیف‌تری ایجاد می‌نماید.

عفونت‌های هرپس تناسلی به طور شایع و معمولاً خفیف عود می‌نمایند. تعداد کمی وزیکول ظاهر شده و در مدت ۱۰ روز بهبودی حاصل می‌گردد و انتشار ویروس فقط به مدت چند روز است. عود بیماری در برخی موارد، علامت بالینی ایجاد نمی‌کند و دفع تناسلی ویروس کمتر از ۲۴ ساعت می‌باشد. در عود بیماری با یا بدون علایم بالینی، ویروس از طریق تماس جنسی منتقل می‌شود.

د) عفونت‌های پوستی

پوست سالم در برابر ورود هرپس ویروس مقاوم است. در افراد سالم عفونت‌های پوستی ناشی از HSV رایج نیست. ضایعات موضعی ناشی از HSV-1 و HSV-2، به دلیل آلودگی با ویروس هرپس از طریق خراش‌های پوستی و تماس با وسایل آلوده روی می‌دهد (هرپس تروماتیک). این ضایعات به نام عقربک هرپسی (Herpetic whitlow) بر روی انگشتان دست دندانپزشکان، پرستاران و پزشکان یا افراد مبتلا به ضایعات پوستی و بر روی بدن کشتی‌گیران (Herpes gladiatorum) دیده می‌شوند.

در افراد مبتلا به اختلالات پوستی، مانند اگزما یا سوختگی‌ها، عفونت‌های پوستی اغلب شدید و کشنده می‌باشند؛ زیرا ویروس در ضایعات موضعی پوست تکثیر یافته و انتشار می‌یابد. اگزمای تب‌خالی (اگزما هرپتیکوم) عفونت اولیه‌ای است که معمولاً توسط HSV-1 در مبتلایان به اگزمای مزمن ایجاد می‌شود. این بیماری بندرت کشنده است.

هـ) مننژیت/ آنسفالیت

هرپس ویروس ممکن است آنسفالیت شدیدی ایجاد نماید. شایع‌ترین عامل آنسفالیت تک‌گیر و کشنده در آمریکا عفونت هرپس سیمپلکس ویروس می‌باشد. این بیماری با مرگ و میر بالایی همراه است و افرادی که سالم می‌مانند، اغلب دچار اختلالات عصبی می‌شوند. حدود نیمی از بیماران مبتلا به آنسفالیت ناشی از هرپس سیمپلکس، به عفونت‌های اولیه مبتلا بوده‌اند و بقیه به علت عود عفونت به آنسفالیت مبتلا شده‌اند.

و) هرپس نوزادی (Neonatal herpes)

عفونت نوزادی ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس ممکن است در دوره جنینی، در هنگام تولد و یا بعد از تولد رخ دهد. تخمین زده می‌شود که هرپس نوزادی در حدود یک در هر ۵ هزار نوزاد متولد شده در سال رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد که نوزاد متولد شده، نمی‌تواند تکثیر و انتشار ویروس را محدود نماید و به همین علت، بیماری شدیدی ظاهر می‌شود.

شایع‌ترین راه انتقال عفونت هرپس ویروس (تقریباً ۷۵ درصد موارد) به نوزادان، در هنگام تولد و طی عبور از کانال زایمان از ضایعات هرپس تناسلی می‌باشد. به منظور اجتناب از انتقال عفونت، در زنان بارداری که دارای ضایعات هرپس تناسلی هستند، زایمان از طریق سزارین توصیه می‌شود. با وجود این، موارد کمی از عفونت هرپس نوزادی در هنگام عود هرپس تناسلی رخ می‌دهد.

به علت تماس نوزاد پس از تولد، با HSV-1 یا HSV-2 هرپس نوزادی ایجاد می‌شود. منابع عفونت اعضای خانواده و کارکنان بیمارستان می‌باشند که ویروس را دفع می‌کنند. حدود ۷۵ درصد از عفونت‌های هرپس نوزادی توسط HSV-2 ایجاد می‌شود. به نظر می‌رسد در چگونگی و شدت عفونت هرپسی نوزاد متولد شده قبل از موعد یا نوزادانی که به موقع متولد شده‌اند و به عفونت‌های HSV-1 یا HSV-2 مبتلا شده‌اند هیچگونه تفاوتی وجود ندارد.

تقریباً همیشه عفونت هرپس نوزادی، دارای علایم بالینی می‌باشد. در موارد درمان نشده میزان مرگ و میر حدود ۵۰ درصد است. در نوزادان بیماری هرپس به سه صورت بروز می‌کند: ۱) ضایعات موضعی در پوست، چشم و دهان، ۲) آنسفالیت با یا بدون ضایعات موضعی پوستی ۳) بیماری منتشر که ممکن است چندین عضو از جمله سیستم عصبی مرکزی را درگیر نماید. میزان مرگ و میر در نوزادان مبتلا به عفونت منتشر، بدترین پیش‌آگهی (مرگ و میر حدود ۸۰ درصد) را دارد که برخی از آنها به آنسفالیت مبتلا می‌گردند. در نوزادان مبتلا به بیماری منتشر، پنومونی ویروسی با اختلال انعقاد داخل عروقی علت مرگ می‌باشد. برخی از نوزادان که زنده می‌مانند از اختلالات عصبی دائمی رنج می‌برند.

ز) عفونت در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی

مبتلایان به اختلال سیستم ایمنی با خطر عفونت‌های شدید ویروس هرپس سیمپلکس مواجه می‌باشند. در این بیماران به علت بیماری یا درمان یا سوءتغذیه، سیستم ایمنی مختل شده

است. دریافت‌کنندگان پیوند کلیه، قلب و مغز استخوان با خطر عفونت‌های شدید هرپسی مواجه هستند. بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و مبتلایان به ایدز، به عفونت‌های مکرر و شدید هرپس سیمپلکس حساس‌ترند. گاهی ضایعات هرپسی ممکن است انتشار یافته و مجاری تنفسی، مری و مخاط روده را درگیر سازند. کودکانی که از سوءتغذیه رنج می‌برند به عفونت‌های منتشر HSV مستعد هستند. در اکثر موارد، به‌دلیل فعالیت مجدد، HSV مخفی بیماری ایجاد می‌شود.

ایمنی

بسیاری از نوزادان، آنتی‌بادی مادری را به صورت غیرفعال دریافت می‌کنند. به تدریج طی ۶ ماه اول زندگی آنتی بادی‌های مادری از بین می‌روند، و در سنین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی حداکثر حساسیت به عفونت اولیه هرپس ویروس وجود دارد. آنتی‌بادی‌هایی که از طریق جفت از مادر به نوزاد منتقل می‌شوند، کاملاً محافظت کننده نیستند؛ اما در بهبودی آنها نقش دارند. در اوایل کودکی آنتی‌بادی‌های ضد HSV-1 در جمعیت ظاهر شده و در اکثر افراد به هنگام بلوغ وجود دارد. در هنگام بلوغ و فعالیت جنسی آنتی‌بادی‌های ضد هرپس سیمپلکس ویروس تیپ دو افزایش می‌یابند.

آنتی‌بادی‌های IgM در طی عفونت اولیه، به صورت گذرا ظاهر می‌شوند و سپس آنتی‌بادی‌های IgA و IgG تولید می‌شوند که مدت بیشتری باقی می‌مانند. هرچه عفونت اولیه شدیدتر و عود بیماری بیشتر باشد، مقدار بیشتری آنتی‌بادی تولید می‌شود. با وجود این، چگونگی پاسخ آنتی‌بادی با عود مکرر بیماری رابطه‌ای ندارد. در کنترل عفونت‌های اولیه هرپس ویروسی ایمنی سلولی و عوامل غیراختصاصی میزبان (سلول‌های کشنده طبیعی یا NK، اینترفرون) مهم می‌باشند.

پس از بهبودی از عفونت اولیه (بدون علایم، خفیف یا شدید)، ویروس به حالت مخفی در بدن باقی می‌ماند، علی‌رغم اینکه آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی در خون باقی مانده‌اند. این آنتی‌بادی‌ها باعث ممانعت از عفونت مجدد یا فعالیت دوباره ویروس مخفی نمی‌شوند اما ممکن است بیماری بعدی را تعدیل کنند.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

با استفاده از PCR می‌توان ویروس را در سواب‌های وزیکول، خون، مایع مغزی- نخاعی، و بافت شناسایی نمود؛ این آزمون حساس و اختصاصی است. حساس‌ترین روش، تکثیر DNA ویروس توسط PCR در مایع مغزی- نخاعی است که برای تشخیص منتژیت/ انسفالیت هرپسی پیشنهاد می‌شود.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

کشت ویروس معمولاً بکار گرفته می‌شود، به ویژه جهت تشخیص بیماری جلدی- مخاطی. این ویروس‌ها از ضایعات هرپسی (پوست، قرنیه یا مغز) قابل جداسازی می‌باشند. این ویروس همچنین در مایعات شستشوی گلو، مایع مغزی نخاعی و مدفوع در هنگام عفونت اولیه و طی دوره‌های بدون علامت کلینیکی مشاهده می‌شود. بنابراین فقط با جداسازی هرپس ویروس نمی‌توان ثابت کرد که این ویروس عامل بیماری تحت بررسی می‌باشد.

از کشت بافتی برای جداسازی ویروس می‌توان استفاده نمود. HSV به راحتی قابل کشت می‌باشد و تظاهرات سیتوپاتیک معمولاً طی ۳-۲ روز اتفاق می‌افتد. سپس از طریق تست Nt و رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس با آنتی‌سرم‌های اختصاصی می‌توان عامل ویروسی را شناسایی نمود. کشت سلولی در shell vial می‌تواند برای شناسایی HSV در حال تکثیر در میان سلول‌ها، ۲۴ ساعت پس از تلقیح با استفاده از آنتی‌بادی فلورسنت مورد استفاده قرار گیرد. برای تعیین تیپ جدایه‌های HSV می‌توان از آنتی‌بادی منوکلونال، آنالیز سکانس، یا با استفاده از روش آنالیز DNA توسط آنزیم‌های محدودالاثر استفاده نمود.

ج) سیتوپاتولوژی

رنگ‌آمیزی تراشه‌های قاعده وزیکول با رنگ‌آمیزی گیمسا و بررسی سیتولوژی سریع می‌باشد. وجود سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای هرپس ویروس (HSV-1، HSV-2 یا واریسلا - زوستر) حضور هرپس ویروس را نشان می‌دهد و ضایعات هرپس ویروس‌ها را از ضایعات کوکساکی ویروس‌ها و عوامل غیرویروسی افتراق می‌دهد. یک روش حساس‌تر، شناسایی مستقیم آنتی‌ژن فلورسنت بر روی اسلایدهای حاوی سلول‌های آلوده شده با ویروس است.

د) سرولوژی

طی مدت ۷-۴ روز پس از عفونت آنتی‌بادی‌ها ظاهر می‌شوند و در هفته‌های ۴-۲ به حداکثر مقدار خود می‌رسند. این آنتی‌بادی‌ها با نوسانات جزیی برای تمام عمر به صورت پایدار باقی می‌مانند.

روش‌های تشخیصی موجود شامل نوترالیزاسیون، ایمونوفلورسانس و ELISA می‌باشند.

به علت تشابه آنتی‌ژنی بین HSV-1 و HSV-2 ارزش تشخیص آزمایشات سرولوژی محدود شده است. در افرادی که به عفونت HSV مبتلا شده‌اند و برعکس، گاهی پاسخ‌های غیرهم‌تیپ یادآور، نسبت به ویروس واریسلا - زوستر دیده می‌شود. استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی تیپ هرپس ویروس موجود در آزمایشگاه‌ها سبب شده که تست‌های سرولوژی اختصاصی‌تری انجام شود.

اپیدمیولوژی

ویروس‌های هرپس سیمپلکس در تمام نقاط دنیا پراکنده‌اند، برای ویروس‌های انسانی هیچ مخزن یا ناقل حیوانی مشاهده نشده است. معمولاً از طریق تماس با ترشحات آلوده منتقل می‌شوند. ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ اپیدمیولوژی متفاوتی دارند.

در جوامع انسانی هرپس ویروس تیپ ۱ نسبت به هر ویروس دیگری بیشتر مشاهده می‌گردد. در سال‌های اولیه زندگی عفونت اولیه رخ می‌دهد که اغلب بدون علامت کلینیکی است و گاهی بیماری در گلو و دهان ایجاد می‌کند. در کودکان کم‌سن به صورت التهاب حاد لثه و دهان و در بزرگسالان جوان به صورت التهاب حلق ظاهر می‌شود. طی این مرحله، آنتی‌بادی علیه ویروس در بدن تولید می‌شود، اما ویروس از بدن حذف نمی‌گردد و فرد برای تمام عمر ناقل می‌شود و گاهی طی این مدت عفونت مجدد بروز می‌کند.

طی سنین ۶ ماهگی تا ۳ سالگی بیشترین بروز عفونت هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ اتفاق می‌افتد. از نظر شیوع سرمی میزان زیادی تنوع جغرافیایی دیده شده است و حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد نوجوانان در دوران بلوغ، آنتی‌بادی‌هایی علیه تیپ ۱ ویروس هرپس سیمپلکس دارند. در کشورهای پیشرفته، افرادی که سطح اجتماعی اقتصادی متوسطی دارند در مقایسه با کسانی که سطح اقتصادی و اجتماعی پایین‌تر دارند، در سنین بالاتری آنتی‌بادی را تولید می‌کنند. علت این امر، افزایش سطح جمعیت و کاهش سطح استانداردهای بهداشتی در گروه دوم است. این ویروس به سهولت از طریق تماس با بزاق افراد آلوده یا از طریق ظروف خوراکی آلوده به بزاق، منتقل می‌شود. معمولاً بالغینی که ضایعات هرپسی دارند و یا افرادی که علایم مشخصی ندارند، منبع عفونت در کودکان می‌باشند، اما ویروس را از طریق بزاق منتقل می‌کنند.

در افراد مختلف میزان عود عفونت HSV-1 متفاوت است. در هر دوره زمانی، ۵-۱ درصد بالغین طبیعی این ویروس را به محیط منتشر می‌کنند که اغلب بدون علایم ظاهری می‌باشند.

انتقال HSV-2 به انسان معمولاً از طریق تماس جنسی صورت می‌گیرد. بنابراین قبل از بلوغ آنتی‌بادی علیه این ویروس مشاهده نمی‌شود. میزان ابتلا به این ویروس را در آمریکا حدود ۶۰-۴۰ میلیون نفر تخمین می‌زنند. به علت واکنش متقاطع بین هرپس ویروس تیپ ۱ و ۲ بررسی میزان آنتی‌بادی، مشکل است. اخیراً با بکارگیری آنتی‌ژن‌های گلیکوپروتئین اختصاصی تیپ مشخص شده که ۱۷ درصد بالغین در آمریکا آنتی‌بادی علیه هرپس ویروس تیپ ۲ دارند و میزان آنتی‌بادی در زنان بیشتر از مردان، در سیاه‌پوستان نسبت به سفیدپوستان بیشتر می‌باشد، فاکتور سن نیز مؤثر است و در سیاه‌پوستان ۴۹-۳۰ سال به ۵۶٪ می‌رسد.

فعال‌سازی مجدد و دفع بدون علامت بالینی در مورد هم HSV-1 و هم HSV-2 دیده می‌شود. مطالعات مبتنی بر PCR، فعال‌سازی مجدد و مکرر تحت بالینی را در میزبانان دارای ایمنی سالم نشان داده است که اغلب برای کمتر از ۱۲ ساعت طول می‌کشد. چه عفونت‌های علامت‌دار و چه بدون علامت، به عنوان مخزنی برای انتقال ویروس به افراد حساس می‌باشند. مطالعات تخمین زده، انتقال هرپس تناسلی در بیش از ۵۰٪ موارد ناشی از تماس جنسی بدون حضور ضایعات و یا علائمی از بیماری می‌باشد.

عفونت‌های تناسلی مادر که توسط هرپس ویروس ایجاد می‌شود، برای مادر و جنین خطرناک است. در موارد نادر، ممکن است بیماری منتشری متعاقب عفونت اولیه در زنان باردار رخ دهد که مرگ و میر بالایی دارد. گاهی قبل از هفته بیستم بارداری عفونت اولیه با سقط خود به خودی همراه می‌باشد. در هنگام تولد جنین ممکن است این عفونت را از ضایعات فعال موجود در کانال زایمان کسب کند. میزان دفع ویروس از گردن رحم در زنان باردار متغیر است.

عفونت‌های تناسلی هرپس سیمپلکس ویروس، انتقال عفونت‌های ویروسی هرپس سیمپلکس تیپ ۱ را بیشتر می‌کنند؛ زیرا ضایعات زخمی در سطوح مخاطی به صورت مدخل‌هایی عمل می‌کنند.

درمان، پیشگیری و کنترل

چندین داروی ضد ویروسی از جمله آسیکلوویر و ویدارابین علیه عفونت هرپسی مؤثر می‌باشند (به فصل ۳۰ مراجعه شود). تمام

داروها از سنتز DNA ویروسی جلوگیری می‌کنند. آسیکلوویر آنالوگ گلیکوزیدی است که به وسیله تیمیدین کیناز ویروسی مونوفسفوریله و فعال می‌گردد و سپس توسط کینازهای سلولی به شکل تری‌فسفات در می‌آید. آسیکلوویر تری‌فسفات به کمک پلیمراز ویروسی در DNA ویروس وارد شده و از طویل‌شدن زنجیره ممانعت می‌کند. داروها علایم بالینی را بهبود، زمان بهبودی را تسریع و احتمال عود هرپس تناسلی را کاهش می‌دهند. اگرچه ویروس هرپس سیمپلکس در گانگلیون‌های حسی به صورت مخفی باقی می‌ماند، اما در افراد درمان شده و درمان نشده میزان عفونت مشابه است. گونه‌های مقاوم به دارو نیز ممکن است ایجاد شود.

نوزادان و اشخاصی که به اگزما مبتلا هستند باید از تماس با ضایعات فعال هرپسی محافظت شوند.

به بیماران دچار هرپس تناسلی توصیه می‌شود که میزان دفع ویروس بدون علامت شایع بوده و ریسک انتقال از طریق درمان ضدویروسی و استفاده از کاندوم کاهش می‌یابد.

انواع مختلفی از واکسن‌های تجربی در حال تولید هستند. از آنتی‌ژن‌های گلیکوپروتئینی خالص موجود در پوشش ویروس که به روش نوترکیبی سنتز می‌گردند یا به روش سنتزی از پپتیدها به دست می‌آیند، برای تولید واکسن استفاده می‌شود. به منظور پیشگیری از عفونت اولیه این واکسن‌ها مؤثرند. واکسن گلیکوپروتئین نوترکیب امیدبخش HSV-2 نتوانست در یک آزمون بالینی بزرگ در سال ۲۰۱۰ از عفونت‌های هرپس ویروس ممانعت نماید.

ویروس واریسلا – زوستر (Varicella-Zoster virus)

بیماری آبله مرغان یا واریسلا یک بیماری خفیف و بسیار مسری است که در کودکان به طور عمده مشاهده می‌شود. این بیماری با بثورات وزیکولی منتشر پوست و غشاء مخاطی مشخص می‌گردد. این بیماری در افراد مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی ممکن است شدید باشد.

بیماری زوستر (زونا یا Shingles) یک بیماری تک‌گیر (اسپورادیک) ناتوان‌کننده در افراد مسن یا مبتلایان به نارسایی ایمنی است که به وسیله درد و راش‌های پوستی و درگیری گانگلیون‌های حسی مشخص می‌شود. ضایعات پوستی حاصل از زوستر به ضایعات واریسلا (آبله مرغان) شبیه است. توسط ویروس مشابهی این دو بیماری ایجاد می‌شوند. درحالی‌که آبله مرغان، بیماری حادی است که به علت تماس اولیه با ویروس ایجاد می‌گردد، بیماری زوستر ناشی از پاسخ میزبان نسبتاً مصون به واکنش مجدد ویروس آبله مرغان مخفی در گانگلیون‌های حسی می‌باشد.

خصوصیات ویروس

از لحاظ مورفولوژی ویروس واریسلا – زوستر و هرپس سیمپلکس کاملاً مشابه می‌باشند. هیچ مخزن حیوانی برای این ویروس وجود ندارد و در کشت‌های بافت جنینی انسان تکثیر می‌یابد و اجسام انکلوزیونی داخل هسته‌ای مشخصی ایجاد می‌کند (شکل ۳B-۳۳). تغییرات سیتوپاتیک که توسط این ویروس ایجاد می‌گردد، موضعی بوده و در مقایسه با ویروس هرپس سیمپلکس آهسته‌تر منتشر می‌گردد. ویروس‌های عفونی در درون سلول باقی می‌مانند و تکثیر ویروس از طریق سلول‌های آلوده نسبت به مایع حاصل از کشت بافتی آسانتر است.

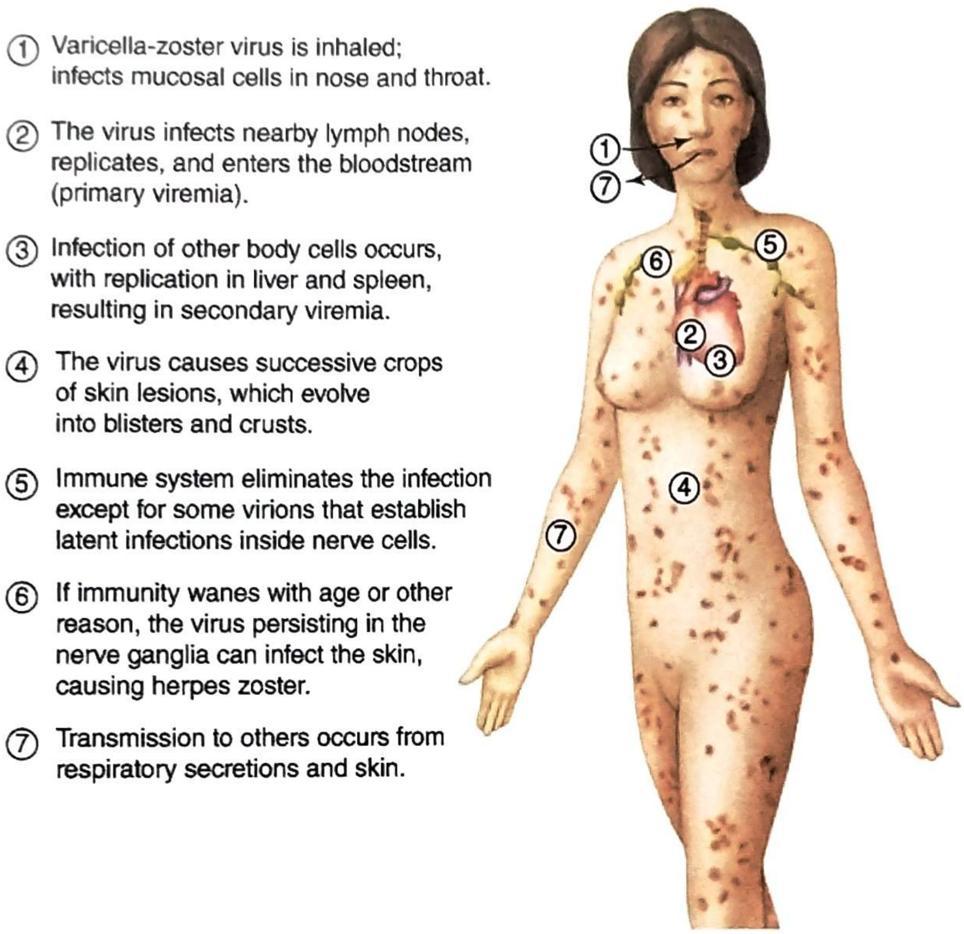
عامل بیماری آبله مرغان و زوستر مشابه است. DNA ویروس‌های حاصل از وزیکول‌های بیماران مبتلا به آبله مرغان یا زوستر تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند. اگر مایع وزیکول زوستر به کودکان تلقیح شود، بیماری آبله مرغان را ایجاد می‌کند.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

الف) آبله مرغان

ویروس از طریق مخاط مجرای تنفسی فوقانی یا ملتحمه چشم وارد می‌شود (شکل ۵-۳۳). پس از تکثیر اولیه در غده‌های لنفاوی ناحیه‌ای، ویروس به طور اولیه ویرمی ایجاد می‌کند، سپس در اثر انتشار ویروس در کبد و طحال تکثیر می‌یابد. در اثر ویرمی ثانویه که شامل سلول‌های تک‌هسته‌ای آلوده نیز می‌باشد، ویروس به سمت پوست منتقل گردیده و بثورات ویژه بیماری ایجاد می‌کند. تورم سلول‌های اپی‌تلیال، تخریب بالونی‌شکل سلول‌ها و تجمع مایعات بافتی، وزیکول ایجاد می‌کند (شکل ۶-۳۳).

پاسخ ایمنی سلولی و هومورال میزبان تکثیر و انتشار ویروس آبله مرغان را محدود می‌سازد. در تکثیر و انتشار ویروس اینترفرون نیز نقش دارد. اینترفرون نیز احتمالاً دخیل می‌باشد. نشان داده شده است که یک پروتئین کدشونده توسط واریسلا زوستر ویروس، ORF61، با مسیر اینترفرون β تضاد می‌نماید. این امر احتمالاً در بیماری‌زایی عفونت ویروس کمک‌کننده است.



شکل ۵-۳۳. بیماریزایی عفونت اولیه با ویروس واریسلا - زوستر. دوره کمون با ویرمی اولیه ۲۱-۱۰ روز است. در اثر انتقال ویروس به پوست و مخاط تنفسی ویرمی ثانویه ایجاد می‌شود. تکثیر ویروس در سلول‌های اپیدرمی بثورات مشخص آبله مرغان در پوست ایجاد می‌کند. جهت توقف تکثیر این ویروس ایمنی اختصاصی علیه ویروس آبله مرغان ضروری است. طی عفونت اولیه ویروس به سلول‌های گانگلیون سه‌قلو و ریشه پشتی وارد شده و عفونت مخفی ایجاد می‌کند.

ب) زوستر (زونا)

از لحاظ بافت‌شناسی و آسیب‌شناسی ضایعات پوستی زونا و آبله مرغان مشابه‌اند. التهاب حاد گانگلیون‌ها و اعصاب حسی نیز دیده می شود. اغلب فقط یک گانگلیون حسی مبتلا می‌شود. به‌طورکلی، توزیع ضایعات پوستی با مناطقی که از طریق گانگلیون‌های ریشه‌خلفی مبتلا، عصب‌دهی می‌شوند، ارتباط دارند.

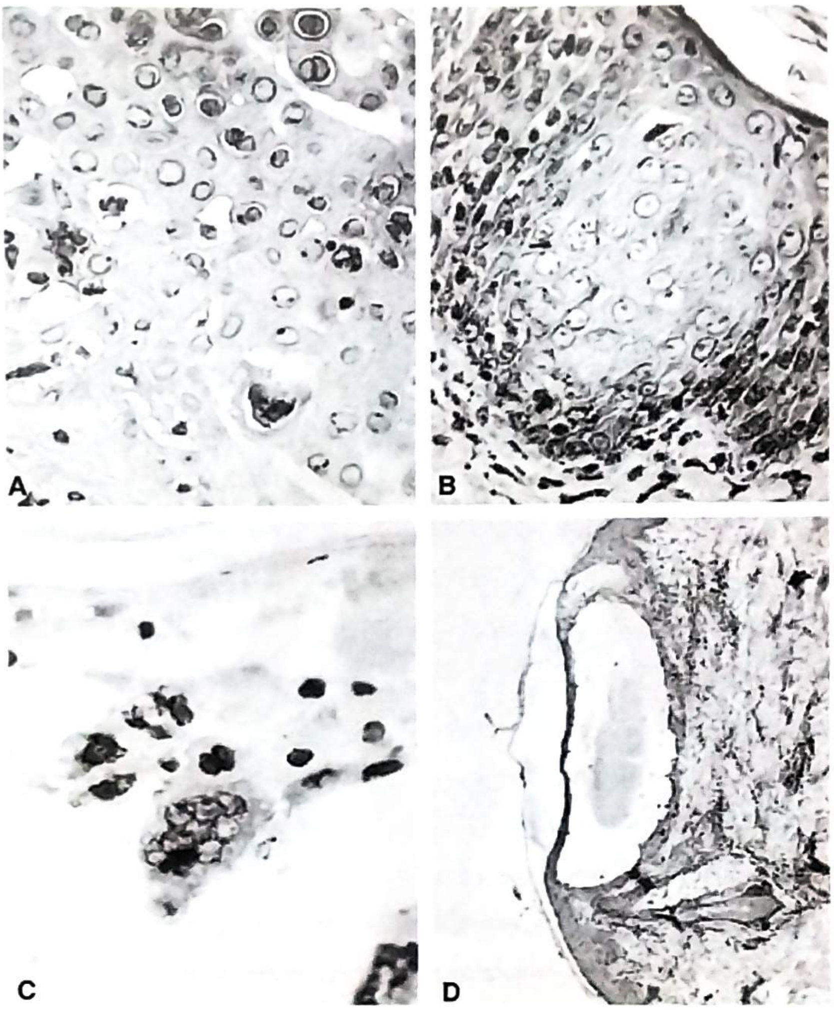
عامل محرک فعالیت مجدد عفونت‌های مخفی ویروس واریسلا زوستر در گانگلیون‌های عصبی هنوز شناخته نشده است. تصور بر این استکه کاهش سطح ایمنی سبب تکثیر ویروس در گانگلیون و ایجاد التهاب و درد شدید می‌گردد. سپس از طریق عصب محیطی به سطح پوست حرکت کرده و وزیکول ایجاد می‌شود. مهم‌ترین مکانیسم دفاعی میزبان ایمنی سلولی است. فعالیت مجدد زونا تک‌گیر بوده و عود این بیماری به ندرت رخ می‌دهد.

یافته‌های بالینی

الف) آبله مرغان

بیماری آبله مرغان تحت بالینی (بدون علامت) چندان شایع نیست. دورهٔ کمون این بیماری ۲۱-۱۰ روز است. علایم اولیه بیماری شامل بی‌حالی و تب می‌باشد که متعاقب آن راش، ابتدا در تنه و سپس در صورت، دست و پا و مخاط دهان و حلق ظاهر می‌شود. وزیکول‌های جدید به صورت متوالی و گروهی ظاهر می‌شوند. بنابراین در یک زمان و در یک ناحیه می‌توان پاپول، وزیکول و پوستول را مشاهده کرد (شکل ۷-۳۳). بثورات پوستی (راش) حدود ۵ روز طول می‌کشد و بیشتر کودکان لزیون‌های پوستی متعددی دارند.

در کودکان طبیعی، عوارض بیماری نادر بوده و میزان مرگ و میر پایین است. آنسفالیت در حدود یک در هر هزار مورد رخ می‌دهد و تهدیدکنندهٔ حیات است. افرادی که از آنسفالیت



شکل ۶-۳۳. خصوصیات تغییرات بافتی ناشی از عفونت ویروس واریسلا - زوستر. موادی که از بیوپسی وزیکول‌های ویروس واریسلا - زوستر، به‌دست آمدند، پس از فیکس‌شدن با هماتوکسیلین - ائوزین رنگ‌آمیزی شده است. **A**، تخریب بالونی شکل سلول‌ها با هسته‌های بازوفیلیک و کروماتین واقع در حاشیه در اوایل سیر عفونت، ظاهر می‌گردد (Reduced from ×۴۸۰). **B**. در مراحل بعدی اجسام انکلوزیونی ائوزینوفیلی داخل هسته احاطه شده توسط یک منطقهٔ شفاف و پهن مشاهده می‌شود (Reduced from ×۴۸۰). **C**. در سطح وزیکول آبله مرغان سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای مشاهده می‌شود. (Reduced from ×۴۸۰). **D**. مشاهده یک وزیکول با بزرگنمایی کم در ابتدای جداشدن از اپیدرم، تورم پوست و ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای (Reduced from ×۴۰).



شکل ۷-۳۳. مراحل مختلف یا پیدایش ضایعات پوستی واریسلا.

واریسلایی بهبود می‌یابند، ممکن است عارضه پایداری داشته باشند. هنگامی که نوزاد قبل از تولد یا بعد از آن عفونت را از مادر کسب نماید و به مقدار کافی آنتی‌بادی مادری به منظور پیشگیری از عفونت دریافت نکند، آبله مرغان نوزادی بروز می‌کند. این عفونت در نوزادان اغلب به طور وسیعی منتشر شده و ممکن است کشنده باشد. مواردی از سندرم آبله مرغان مادرزادی را متعاقب آبله مرغان مادر در حاملگی گزارش کرده‌اند.

در کودکان طبیعی پنومونی آبله مرغان به ندرت رخ می‌دهد اما در بزرگسالان مبتلا به عفونت اولیه ویروس واریسلا - زوستر و بیماران با نقص ایمنی عارضهٔ شایعی است و عامل برخی مرگ‌های مربوط به آبله مرغان می‌باشد.

بیماران مبتلا به نقص ایمنی با خطر بیشتری برای ابتلا به عوارض مختلف آبله مرغان مواجه می‌باشند. کودکان مبتلا به لوسمی، پیوندی‌ها یا مبتلایان به عفونت ایدز و دریافت‌کنندگان دوزهای بالای کورتیکوستروئیدها در معرض خطر بیشتری هستند. انعقاد داخل عروقی منتشر ممکن است رخ دهد که سریعاً به مرگ منجر می‌شود. کودکان مبتلا به لوسمی به خصوص در خطر ابتلا به بیماری شدید واریسلا - زوستر منتشره می‌باشند.

ب) زونا

این بیماری معمولاً در افرادی که در اثر بیماری و یا درمان دچار



A B

شکل ۸-۳۳. **A.** توزیع هرپس زوستر در ناحیه اعصاب صدری. **B.** گرفتاری عصب سه قلو توسط هرپس زوستر همراه با گرفتاری کناره بینی و التهاب ملتحمه چشم.

نقص سیستم ایمنی شده‌اند، اتفاق می‌افتد، اما گاهی در بزرگسالان جوان و سالم نیز مشاهده می‌شود. بیماری معمولاً با درد شدید در ناحیه‌ای از پوست یا مخاط آغاز می‌شود که آن ناحیه از یک یا چند عصب و گانگلیون‌های حسی، عصب‌دهی می‌شود. وزیکول‌های متعددی بر روی پوست ناحیه‌ای که حس آن توسط اعصاب گرفتار تأمین می‌شود، چند روز پس از شروع بیماری ظاهر می‌شود. بثورات پوستی معمولاً یکطرفه است. تنه، سر و گردن بیشتر از سایر نقاط بدن درگیر می‌شوند (شکل ۸-۳۳). بیماری زوستر غالباً عصب سه قلوی چشم را گرفتار می‌سازد (۱۵-۱۰ درصد). در افراد مسن علایم عصبی شایع‌ترین عارضهٔ زوستر پس از بیماری می‌باشد. درد این عارضه ممکن است هفته‌ها یا ماه‌ها ادامه یابد. افتالمی بعد از زوستر عارضه شایعی است. بیماری احشایی به خصوص پنومونی در افزایش مرگ و میر بیماران مبتلا به زوستر در اشخاص دچار نقص سیستم ایمنی نقش دارد (کمتر از ۱ درصد بیماران).

بیماری سیستم اعصاب مرکزی واریسلا زوستر، اغلب منثریت، بیشتر بدون راش معمول در زونا تظاهر می‌یابد.

ایمنی

ویروس‌های آبله مرغان و زونا شبیه هم هستند، اما دو بیماری آبله مرغان و زونا نتیجهٔ پاسخ‌های متفاوت میزبان می‌باشند. تصور بر این است که عفونت قبلی با آبله مرغان، ایمنی دائمی ایجاد می‌کند. آنتی‌بادی‌هایی که در اثر تجویز واکسن آبله مرغان ظاهر می‌شوند، حداقل به مدت ۲۰ سال پایدار می‌مانند. با وجود این، بیماری زونا علیرغم سطح نسبتاً بالای آنتی‌بادی خنثی‌کننده نسبت به واریسلا، رخ می‌دهد.

در افراد مبتلا به عفونت هرپس ویروسی تیتر آنتی‌بادی آبله مرغان ممکن است افزایش یابد.

در بهبود بیماری آبله مرغان و زوستر تقویت ایمنی سلولی اختصاصی ویروس واریسلا - زوستر، نقش مهمی دارد. در بهبودی از بیماری پیدایش اینترفرون موضعی نیز ممکن است نقش داشته باشد.

همانند بقیهٔ هرپس ویروس‌ها ویروس واریسلا - زوستر دارای ژن‌های لازم برای فرار از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌باشد. به عنوان مثال در سطح سلول منجر به کاهش بیان آنتی‌ژن‌های کمپلکس سازگاری نسجی کلاس I و II و مسیر اینترفرون β می‌گردد.

تشخیص آزمایشگاهی

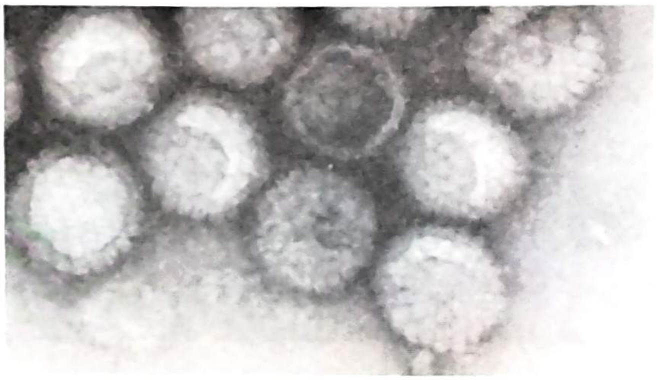
روش‌های تشخیصی سریع از نظر بالینی برای واریسلا زوستر ویروس مفید هستند. آزمون‌های PCR از جهت حساسیت، اختصاصیت و سرعت ترجیح داده می‌شوند. DNAی ویروس واریسلا زوستر می‌تواند در بزاق بسیاری از بیماران شامل آنهایی که دارای زونای بدون راش هستند تشخیص داده شوند. DNA ویروس می‌تواند در مایعات وزیکول، خراش‌های پوستی و بیوپسی شناسایی گردد.

با رنگ‌آمیزی نمونه‌های پوسته‌ها یا سواب‌های حاصل از قاعدهٔ وزیکول‌ها (اسمیر Tzanck)، سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای قابل مشاهده است (شکل ۶-۳۳). در وزیکول‌هایی که توسط ویروس‌های غیر از هرپس سیمپلکس ایجاد می‌گردند این سلول‌ها مشاهده نمی‌شوند. با رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس آنتی‌ژن‌های ویروسی درون سلولی را می‌توان شناسایی کرد. هرپس ویروس‌ها می‌توانند بوسیلهٔ ظاهر مرفولوژیک ذرات موجود در مایعات درون وزیکول تحت آزمایش بوسیلهٔ میکروسکوپ الکترونی، از پاکس‌ویروس‌ها تمایز داده شوند (شکل ۹-۳۳).

در کشت سلول‌های انسانی در مدت ۳ تا ۷ روز می‌توان این ویروس را از مایع وزیکولی به دست آورد. از آنجا که ویروس واریسلا - زوستر در مایع وزیکول به سرعت از بین می‌رود، کشت ویروس چندان حساسیتی ندارد. PCR برای VZV روش ترجیحی جهت تشخیص انسفالیت VZV است. به هر حال DNA ویروس ممکن است در زمان بروز تظاهرات در CSF غیرقابل تشخیص باشد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که افزودن آنتی‌بادی‌های IgM از CSF به VZV می‌تواند حساسیت تشخیصی را بهبود بخشد.

با تست‌های مختلف مانند آگلوتیناسیون لاتکس، ایمونوفلورسانس غیرمستقیم و روش‌های ارزیابی آنزیمی می‌توان افزایش تیتر آنتی‌بادی اختصاصی سرمی را شناسایی نمود. روشی که برای آزمایش انتخاب می‌گردد به هدف و تسهیلات موجود در آزمایشگاه بستگی دارد. ایمنی سلولی نقش مهمی دارد، اما نشان دادن و اثبات آن مشکل می‌باشد.





شکل ۹-۳۳. بالا. ذرات هرپس ویروس که از مایع وزیکول انسانی به دست آمده و با اورانیل استات رنگ‌آمیزی شده است و هسته مرکزی DNA را نشان می‌دهد (×۱۴۰,۰۰۰). پایین. ویریون‌های رنگ‌آمیزی شده، کپسومرهای پروتئینی پوشش ویروس را نشان می‌دهد (×۱۴۰,۰۰۰).

اپیدمیولوژی

بیماری واریسلا - زوستر در همه جا مشاهده می‌شود. آبله مرغان یک بیماری اپیدمیک شایع دوران کودکی است و بیشتر در سنین زیر ۱۰ سال دیده می‌شود. این بیماری گاهی در بزرگسالان نیز مشاهده می‌شود. در شرایط آب و هوایی معتدل، شیوع بیماری آبله مرغان در فصول زمستان و بهار بیشتر از تابستان می‌باشد. بیماری زونا عمدتاً در بزرگسالان و به صورت تک‌گیر مشاهده می‌شود و شیوع فصلی ندارد. حدود ۲۰-۱۰ درصد بالغین در طول زندگی خود معمولاً بعد از ۵۰ سالگی حداقل یک حمله بیماری زونا را تجربه می‌کنند.

واکسن زنده تخفیف حدت یافته، در دسترس می‌باشد. بیماری آبله مرغان قبل از حضور واکسن، حدود ۴ میلیون بیماری ایجاد می‌کرد که به ۱۱ هزار مورد بستری شدن و ۱۰۰ مورد مرگ سالانه در ایالت متحده آمریکا منجر می‌شد. هنگامی که در ۱۹۹۵ واکسن معرفی گردید، کاهش زیادی در شیوع بیماری آبله مرغان مشاهده شد؛ با وجود این، بروز مداوم این بیماری در بین بچه‌ها رخ می‌دهد، زیرا برخی از بچه‌ها واکسینه نمی‌گردند و کارآیی واکسن در اشخاص واکسینه شده ۸۵-۸۰ درصد است.

بیماری آبله مرغان از طریق تماس مستقیم با ترشحات تنفسی منتقل می‌شود. بیمار مبتلا به آبله مرغان، مدتی قبل از ظهور بثورات پوستی، تا حدود ۵ روز بعد از آن قادر به انتقال بیماری می‌باشد. انتقال عفونت زونا از طریق تماس، به ندرت اتفاق می‌افتد؛ احتمالاً به دلیل این که ویروس عامل بیماری در مجرای تنفسی فوقانی وجود ندارد. بیمارانی که به بیماری زونا مبتلا بوده‌اند، می‌توانند منبعی از عفونت آبله مرغان برای کودکان حساس باشند و موجب بروز بیماری در برخی افراد گردند، این امر

بدین خاطر می‌تواند باشد که DNA ویروسی اغلب در بزاق آنها حضور دارد. با استفاده از تکنیک PCR در هوای اتاق بیماران مبتلا به آبله مرغان فعال (۸۲ درصد) و عفونت زوستر (۷۰ درصد) DNA ویروس واریسلا - زوستر مشاهده شده است.

درمان

آبله مرغان بیماری خفیفی در کودکان طبیعی است که به درمان نیازی ندارد. برعکس، در نوزادان، اشخاصی که نقص سیستم ایمنی دارند و برخی بالغین، بالقوه کشنده بوده و به درمان نیاز می‌باشد.

با استفاده از گاماگلوبولین حاوی تیتر بالای آنتی‌بادی اختصاصی (ایمونوگلوبولین واریسلا - زوستر) از بروز بیماری در کودکان با نقص ایمنی که با ویروس آبله مرغان تماس داشته‌اند می‌توان پیشگیری نمود. هنگامی که عفونت آبله مرغان بروز کند، این روش فاقد ارزش درمانی است. ایمونوگلوبولین استاندارد USP به علت دارابودن تیتر پایین آنتی‌بادی علیه آبله مرغان، ارزش درمانی ندارد. ایمونوگلوبولین واریسلا- زوستر (VariZIG) در حال حاضر جهت پیشگیری بعد از تماس در بیمارانی که فاقد دلایل ایمنی سرولوژیک می‌باشند، موجود است.

چندین داروی ضد ویروسی مانند آسیکلوویر، والاسیکلوویر، ویدارابین، اینترفرون لکوسیت علیه آبله مرغان مؤثر می‌باشند. در کودکان دچار نقص ایمنی که با ویروس واریسلا آلوده شده‌اند آسیکلوویر از بروز بیماری سیستمیک پیشگیری می‌کند و پیشرفت زونا را مهار می‌سازد، اما به نظر می‌رسد که از عوارض جانبی عصبی ممانعت نمی‌کند.

پیشگیری و کنترل

در سال ۱۹۹۵ واکسنی از ویروس زنده ضعیف شده واریسلا برای مصرف عموم در آمریکا مجاز شده است. واکسنی مشابه آن حدود ۳۰ سال است که در ژاپن استفاده می‌شود. کارآیی واکسن در ایجاد مصونیت کودک علیه آبله مرغان ۸۰ تا ۸۵ درصد و در بزرگسالان ۷۰ درصد می‌باشد. واکسن در جلوگیری از بیماری شدید، حدود ۹۵٪ مؤثر است. یک ماه بعد از واکسیناسیون حدود ۵ درصد افراد، بثورات خفیف پوستی نشان می‌دهند. در سال ۲۰۰۶ دو دوز واکسن برای کودکان پیشنهاد گردید و این الگو بر اساس گزارش در بیش از ۹۸٪ موارد در ممانعت از بیماری آبله مرغان مؤثر بوده است. ویروس موجود در واکسن به ندرت انتقال می‌یابد. اما اگر متعاقب واکسیناسیون بثورات پوستی ایجاد شود، امکان سرایت بیماری وجود دارد. مدت زمان ایمنی حفاظتی ایجاد شده توسط واکسن مشخص نیست. برخی از افراد ممکن است متعاقب واکسیناسیون به عفونت‌های واریسلایی مبتلا گردند، اما این بیماری‌ها معمولاً خفیف می‌باشند.

واکسن زونا در سال ۲۰۰۶ در امریکا مورد تأیید قرار گرفت. این واکسن ۱۴ بار واکسن قوی‌تری نسبت به واکسن آبله مرغان می‌باشد. مشخص شده در بزرگسالان مسن مؤثر می‌باشد؛ هم موجب کاهش شیوع زونا و هم شدت بیماری ایجاد شده می‌گردد. واکسن زونا برای افرادی که شرایط پزشکی مزمن دارند و همچنین افراد بالای ۶۰ سال توصیه شده است.

ویروس اپشتاین بار (Epstein-Barr virus)

ویروس اپشتاین بار (EBV)، هرپس ویروسی است که پراکندگی وسیعی دارد، مونونوکلئوز عفونی حاد ایجاد می‌کند و در ارتباط با سرطان بینی و گلو (کارسینوم نازوفارنکس)، لنفوم بورکیت، لنفوم هوجکین و لنفوم غیرهوجکین، اختلالات لنفوپرولیفراتیو در افراد دچار نقص ایمنی و کارسینوم معده می‌باشد.

خصوصیات ویروس

DNA ژنوم این ویروس حدود 172kbp می‌باشد و میزان گوانین و سیتوزین آن ۵۹ درصد است و حاوی ۱۰۰ ژن می‌باشد. دو سوش اصلی از EBV وجود دارد (تیپ‌های A و B).

الف) بیولوژی ویروس EBV

لنفوسیت B، سلول هدف اصلی ویروس EBV می‌باشد. آلوده کردن لنفوسیت‌های B انسانی با ویروس EBV در محیط کشت موجب ایجاد رده سلولی پیوسته (Continuous cell lines) می‌گردد که نشان می‌دهد سلول‌های کشت توسط ویروس ترانسفورم یا نامیرا شده‌اند. تعداد کمی از این سلول‌های نامیرا، ویروس عفونی تولید می‌کنند. بدلیل اینکه سیستم سلولی که جهت تکثیر ویروس مجاز باشد، وجود ندارد. بررسی‌های آزمایشگاهی برای نشان‌دادن ویروس EBV با مشکلاتی روبرو است.

اتصال ویروس EBV به سلول‌های B موجب شروع عفونت می‌گردد. در این حالت رسپتور ویروسی به گیرندهٔ بخش C3d جزء کمپلمان (CD21 یا CR2) متصل می‌شود و بدون اینکه تکثیر کامل ویروس صورت گیرد، وارد یک مرحله مخفی

می‌شود. ویژگی‌های دوره کمون شامل پایداری ویروسی، بیان محدود ژن‌های ویروسی، قابلیت فعالیت مجدد و تکثیر همراه با لیز سلولی می‌باشد.

ویروس EBV توانایی زیادی برای نامیرا کردن سلول‌ها دارد. وقتی ویروس به سطح سلول متصل می‌شود، ورود سلول‌ها به چرخهٔ تکثیر سلولی تحریک می‌شود. سپس برخی از ژن‌های EBV بیان شده و سلول را قادر به تکثیر نامحدود می‌کند. ژنوم خطی ویروس EBV در درون سلول، حلقوی و بزرگ است. قسمت عمده DNAهای ویروس در درون سلول‌های نامیرا به صورت اپی‌زوم‌های حلقوی ظاهر می‌شوند.

لنفوسیت‌های B نامیرا شده توسط EBV اعمال مختلفی مانند ترشح ایمونوگلوبولین‌ها را انجام می‌دهند. فرآورده‌های فعال‌کننده B سل‌ها (مانند CD23) نیز بیان می‌شوند. براساس طیف پروتئین‌ها و ترانس‌کریپت‌های بیان شده الگوهای مختلف بیان ژن نهفته ویروسی شناسایی شده است. اینها شامل آنتی‌ژن‌های هسته‌ای EBV (EBNA1, 2, 3A-C, LP) پروتئین‌های نهفته غشایی (LMP1, 2) و RNA کوچک ترجمه نشده (EBERs) می‌باشند.

تعداد کمی از سلول‌های نامیرا شده (حدود ۱۰ درصد) در زمان‌های مختلف ذرات ویروسی را آزاد می‌کنند. محرک‌های مختلفی مانند سلول‌های کشت آزمایشگاهی، عوامل محرک شیمیایی موجب فعالیت ویروس مخفی درون سلول و تحریک تکثیر آن می‌گردند. عوامل میزبانی که باعث تکثیر ویروس مخفی می‌گردند، هنوز ناشناخته می‌باشد.

در سلول‌های اپی‌تلیال دهان و گلو، غدد پاروتید و گردن رحم این ویروس تکثیر می‌یابد. EBV در بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال مبتلایان به کارسینوم نازوفارنکس مشاهده شده است. اگرچه سلول‌های اپی‌تلیال در بدن گیرنده‌ای برای EBV دارند، اما کشت‌های سلولی فاقد این گیرنده می‌باشند.

این ویروس با تعدادی از بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مرتبط است. در این سلول‌ها بیان ژن ویروسی محدود بوده و از EBNA1 تا پروتئین‌هایی که در سلول B آلوده مخفی وجود دارد متفاوت است.

ب) آنتی‌ژن‌های ویروس

آنتی‌ژن‌های EBV براساس مرحله چرخهٔ تکثیر ویروس به سه گروه تقسیم می‌شوند: ۱) آنتی‌ژن‌های فاز مخفی که در مرحله مخفی توسط سلولهای آلوده سنتز می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها شامل EBNAs و LMPها (پروتئین غشاء مخفی) می‌باشند. بیان این آنتی‌ژن‌ها حضور ژنوم ویروس EBV را نشان می‌دهد. تنها EBNA1 که به طور ثابت بیان می‌شود جهت حفظ DNA اپی‌زومی نیاز است و در سلول‌های مختلف بیان سایر آنتی‌ژن‌های مرحله مخفی را تنظیم می‌کنند. LMP1 (پروتئین غشاء مخفی یک) عملکردی شبیه گیرندهٔ فاکتور رشد دارد. ۲)آنتی‌ژن‌های اولیه (Early) که پروتئین‌های غیرساختمانی هستند و بین همانندسازی DNA ویروس و تولید آنها ارتباطی وجود ندارد. بیان آنتی‌ژن‌های اولیه شروع تکثیر ویروس را نشان می‌دهد. ۳) اجزای ساختمانی کپسید (آنتی‌ژن کپسید ویروسی) و پوشش ویروسی (آنتی‌ژن غشایی)، آنتی‌ژن‌های تأخیری (Late) ویروس می‌باشند. در سلول‌هایی که ذرات عفونی ویروسی را تولید می‌کنند این آنتی‌ژن‌ها به وفور مشاهده می‌شوند.

ج) عفونت تجربی در حیوانات

ویروس اپشتاین بار کاملاً اختصاصی گونه است. مارموست‌های Cotton-top که با این ویروس به طور تجربی آلوده شده‌اند، به لنفوم‌های بدخیم و کشنده‌ای مبتلا می‌گردند.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

الف) عفونت اولیه

انتقال ویروس اپشتاین بار اغلب از طریق بزاق صورت می‌گیرد و شروع عفونت از دهان و حلق می‌باشد. در سلول‌های اپی‌تلیال حلق و غدد بزاقی ویروس تکثیر می‌یابد. برخی از افراد میزان کمی از ویروس را هفته‌ها تا ماه‌ها پس از عفونت منتشر می‌کنند. پس از اینکه ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال تکثیر یافت، سلول‌های لنفوئید B را آلوده کرده و به صورت مخفی در این سلول‌ها باقی می‌مانند. اکثر سلول‌هایی که به ویروس آلوده می‌باشند در افراد طبیعی از بین می‌روند و تنها تعداد کمی از لنفوسیت‌های آلوده در سراسر زندگی میزبان باقی می‌مانند (یک در $۱۰^۶$–$۱۰^۵$ سلول B).

در کودکان عفونت‌های اولیه معمولاً بدون علامت بوده، ولی در نوجوانان اغلب منونوکلئوز حاد رخ می‌دهد. بیماری منونوکلئوز در حقیقت یک ترانسفورماسیون پلی‌کلونال سلول‌های B می‌باشد. در سلول‌های B آلوده به این ویروس ایمونوگلوبولین سنتز می‌گردد. در این بیماری حضور اتوآنتی‌بادی معمول است، که در آن آنتی‌بادی هتروفیل قابل شناسایی در بیماران دارای فاز حاد با آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز گوسفند، واکنش می‌دهند.

ب) فعالیت مجدد ویروس‌های نهفته

فعالیت مجدد EBV که با افزایش میزان ویروس در بزاق و حضور DNA در سلول‌های خونی همراه است، نیز مشاهده می‌شود اما معمولاً بدون علامت بالینی می‌باشند. استفاده از داروهای مهارکنندهٔ سیستم ایمنی موجب فعالیت مجدد عفونت می‌شود که گاهی عوارض شدیدی ایجاد می‌کند.

یافته‌های بالینی

بیشتر عفونت‌های اولیه که در کودکان ایجاد می‌شود، بدون علامت بالینی می‌باشند. در جوانان و نوجوانان علایم کلاسیک اولیه بیماری در ۵۰ درصد از موارد عفونت منونوکلئوز عفونی دیده می‌شود. این ویروس در ایجاد چندین نوع سرطان نقش دارد.

الف) منونوکلئوز عفونی

بعد از دورهٔ کمون که حدود ۵۰–۳۰ روز است، علایم بیماری به صورت سردرد، بی‌حالی، خستگی و گلودرد بروز می‌کند. تب حدود ۱۰ روز ادامه می‌یابد. بزرگی طحال و غدد لنفاوی از مشخصات این بیماری است. برخی از بیماران علایمی از هپاتیت دارند.

این بیماری خودمحدودشونده بوده و ۴-۲ هفته طول می‌کشد. در در هنگام بیماری، تعداد لکوسیت‌ها، به ویژه لنفوسیت‌ها افزایش می‌یابد. برخی از این سلول‌ها بزرگ هستند و لنفوسیت‌های T مشخص می‌باشند. در برخی افراد چندین هفته تا چند ماه پس از بیماری حاد تب خفیف و بیقراری ادامه دارد. در میزبان طبیعی عوارض این بیماری نادر است.

ب) سرطان

EBV در ارتباط با لنفوم بورکیت، کارسینوم بینی و گلو، لنفوم‌های هوجکین و غیرهوجکین و کارسینوم معده می‌باشد. اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند عضو ناشی از EBV، در بیماران دچار نقص ایمنی مشاهده شده است. سرم بیماران دچار لنفوم بورکیت یا کارسینوم بینی و گلو حاوی سطوح افزایش یافته‌ای از آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن‌های اختصاصی ویروس می‌باشد. همچنین بافت‌های توموری حاوی DNA ویروس EBV بوده و تعداد محدودی از ژن‌های ویروسی را بیان می‌کنند.

لنفوم بورکیت، تومور فک در کودکان و نوجوانان افریقایی می‌باشد (مراجعه به فصل ۴۳). در حدود ۹۰ درصد تومورهای آفریقایی حاوی DNA ویروس EBV بوده و آنتی‌ژن EBNA1 را بیان می‌کنند اما فقط در حدود ۲۰ درصد از لنفوم‌های بورکیت در سایر نقاط دنیا DNA این ویروس مشاهده شده است. تصور بر این است که این ویروس ممکن است در اوایل مرحله تشکیل لنفوم بورکیت، سلول‌های B را ترانسفورم کند. احتمالاً مالاریا به عنوان کوفاکتوردر افزایش سلول‌های B ترانسفورم و آلوده نقش دارد. در نهایت با انتقال و جابجایی کروموزومی در ژن‌های ایمونوگلوبولین در بیان پروتوانکوژن *C-myc* اختلال و بی‌نظمی ایجاد می‌کند.

کارسینوم بینی و گلو، سرطان سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشد که در مردان چینی شایع است. در سلول‌های سرطانی بینی و گلو DNA این ویروس مشاهده می‌گردد و بیماران دارای تیتر بالای آنتی‌بادی ضد ویروس EBV می‌باشند. این تومورها به تدریج متمایز و مهاجم می‌شوند و در آنها ارتشاح لنفوسیت‌ها مشاهده می‌شود. به نظر می‌رسد که عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد این سرطان دخیل باشند.

بیماران مبتلا به نقص ایمنی، به بیماری لنفوپرولیفراتیو ناشی از EBV حساس بوده و این بیماری گاهی ممکن است در آنها کشنده باشد. یک تا ده درصد از بیماران پیوندی به اختلالات لنفوپرولیفراتیو ناشی از EBV مبتلا می‌شوند که اغلب در هنگام بروز عفونت اولیه رخ می‌دهد. لنفوم‌های سلول B مونوکلونال پیشرونده ممکن است ایجاد شود.

بیماران ایدزی، به لنفوم مرتبط با EBV و لکه‌های سفید مویی در مخاط دهان(رشد شبیه زگیل که در سطح زبان پیشرفت می‌کند) حساس هستند. این لکه‌ها ناشی از تکثیر EBV در سطح اپی‌تلیال می‌باشد. در دستگاه عصبی مرکزی تمامی لنفوم‌های غیرهوچکینی در ارتباط با EBV می‌باشند، اما چنین وضعیتی در کمتر از ۵۰ درصد لنفوسیت‌های سیستمیک مشاهده می‌شود. علاوه‌براین به نظر می‌رسد که EBV با بیماری هوچکین کلاسیک مرتبط باشد و در ۵۰ درصد موارد در سلول‌های بدخیم ریداسترنبرگ (Malignant Reed-Sternberg cells) ژنوم ویروس مشاهده شده است.

ایمنی

عفونت ویروسی EBV موجب تحریک شدید پاسخ ایمنی، تولید آنتی‌بادی علیه چندین پروتئین اختصاصی ویروس و بروز پاسخ ایمنی سلولی و ترشح لنفوکین‌ها می‌گردد. در کنترل عفونت‌های مزمن و محدود کردن عفونت‌های اولیه سلول‌های T سیتوتوکسیک و ایمنی سلولی نقش مهمی دارند.

جهت تعیین الگوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های مختلف ویروس EBV تست‌های سرولوژی وجود دارد که برای شناسایی عفونت با این ویروس به کار می‌روند.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) روش‌های مولکولی برای تشخیص ویروس

آزمون‌های PCR طراحی شده برای DNA ویروس EBV می‌توانند ویروس را درخون، مایعات بدن، و بافت‌ها شناسایی نمایند. روش‌های کمّی PCR می‌توانند پیشرفت عفونت ویروس را تعیین و جهت غربالگری پیدایش زودرس نارسایی‌های لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند (PTLD) در بیماران دریافت کنندهٔ پیوند عضو بکار گرفته شونده هیبریداسیون اسید نوکلئیک می‌تواند EBV را در بافت‌های بیماران شناسایی نماید. EBNA-RNA که به میزان فراوانی در سلول‌های آلوده مخفی و در حال لیز بیان می‌شود، جهت شناسایی سلول‌های آلوده به این ویروس به روش هیبریداسیون هدف تشخیصی مناسبی می‌باشد. در بافت‌های لنفوئیدی و در سرطان بینی و گلو می‌توان آنتی‌ژن‌های ویروسی را مستقیماً مشاهده نمود. حدود یک درصد از لنفوسیت‌های خون در مرحله حاد عفونت، مارکرهای این ویروس را دارند و بعد از بهبودی معمولاً، حدود یک در میلیون از لنفوسیت‌های B ویروس EBV را دارند.

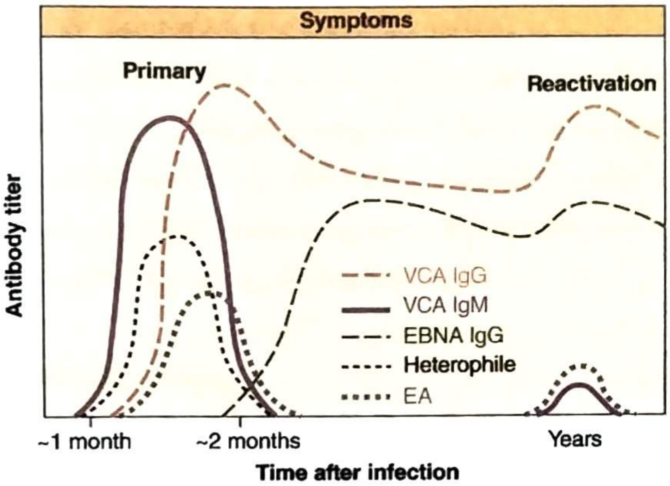
ب) جداسازی ویروس

این ویروس از بزاق، خون محیطی یا بافت لنفوئیدی از طریق ترانسفورماسیون لنفوسیت‌های طبیعی که معمولاً از خون بند ناف به دست آمده است، قابل جداسازی است. این روش دشوار است و به حدود ۶ تا ۸ زمان و همچنین به وسایل آزمایشگاهی پیشرفته نیاز دارد و به همین علت به ندرت انجام می‌شود. لنفوسیت‌های B که خود به خود ترانسفورم شده‌اند را ممکن است از بیماران آلوده به این ویروس به دست آورد و کشت داد. با مشاهده آنتی‌ژن‌های اختصاصی EBV یا DNA این ویروس در لنفوسیت‌های ترانسفورم شده، می‌توان وجود عفونت EBV را تأیید نمود.

ج) سرولوژی

تست الایزا، روش‌های ایمونوبلات و تست‌های ایمونوفلورسانس غیرمستقیم با بکاربردن سلول لنفوئیدی روش‌های سرولوژی رایج جهت تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد EBV می‌باشند.

در شکل ۱۰-۳۳ الگوی مشخص پاسخ‌های آنتی‌بادی بعد از عفونت اولیه نسبت به آنتی‌ژن‌های اختصاصی ویروس نشان



شکل ۱۰-۳۳. الگوی مشخص تشکیل آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی EBV بعد از عفونت اولیه. اشخاص با عفونت اخیر آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه آنتی‌ژن کپسید ویروسی دارند (VCA-IgM، VCA-IgG)؛ تنها آنتی‌بادی‌های IgG به مدت چند سال پایدار می‌مانند. در برخی بیماران آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های اولیه (EA) توسعه می‌یابند و به مدت چندین ماه پایدار می‌مانند. چند هفته بعد از عفونت حاد، آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های هسته EBV [EBNA] و آنتی‌ژن غشایی ظاهر و در طول عمر پایدار می‌ماند.

داده شده است. معمولاً میزان IgM علیه آنتی‌ژن کپسید ویروسی در اوایل بیماری حاد، افزایش می‌یابد که پس از چند هفته توسط آنتی‌بادی‌های IgG جایگزین می‌شود و در تمام‌طول عمر باقی می‌ماند. بعد از مدتی، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن اولیه (EA) تولید می‌شود و چندین ماه پایدار می‌ماند. چند هفته بعد از عفونت حاد، آنتی‌بادی نسبت به EBNA و آنتی‌ژن غشایی تولید و افزایش می‌یابد و تا آخر عمر باقی می‌ماند.

جهت تشخیص عفونت‌های ویروس EBV اغلب تست آگلوتیناسیون هتروفیل با اختصاصیت کمتر به کار می‌رود. اکثر بیماران مبتلا به منونوکلئوز عفونی، آنتی‌بادی‌های هتروفیل موقت تولید می‌کنند که قادر به آگلوتیناسیون سلول‌های گوسفند می‌باشند. تست‌های نقطه‌ای که به طور تجاری در دسترس می‌باشند به سهولت قابل انجام می‌باشند. عوامل آنتی‌ژنی که باعث اختصاصیت این واکنش هتروفیل می‌شوند، ناشناخته است.

استفاده از تست‌های سرولوژی به منظور نشان‌دادن وجود آنتی‌بادی علیه EBV به تفسیر نیاز دارد. آنتی‌بادی IgM علیه آنتی‌ژن کپسید ویروس نشان‌دهنده عفونت اخیر است و آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن کپسید ویروس، عفونت قبلی با ویروس و ایمنی نسبت به منونوکلئوز را نشان می‌دهد. وجود

آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های اولیه عفونت ویروسی اخیر را نشان می‌دهد؛ با این حال، اغلب در مبتلایان به لنفوم بورکیت یا سرطان بینی و گلو این آنتی‌بادی‌ها مشاهده می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه EBNA تولید می‌شوند، عفونت گذشته با ویروس EB را نشان می‌دهند و افزایش آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن EBNA، عفونت اولیه را نشان می‌دهد. تمام افراد قادر به تولید آنتی‌بادی علیه EBNA نمی‌باشند.

اپیدمیولوژی

در تمام نقاط جهان عفونت با ویروس EBV شایع است و در بیش از ۹۰ درصد بزرگسالان، آنتی‌بادی علیه EBV قابل مشاهده است. انتقال ویروس عمدتاً از طریق تماس با ترشحات دهان و حلق صورت می‌گیرد. در کشورهایی که در حال توسعه هستند، در اوایل زندگی عفونت با این ویروس اتفاق می‌افتد و بیش از ۹۰ درصد کودکان تا سن ۶ سالگی آلوده می‌شوند. در اوایل دوران کودکی که معمولاً علایمی مشاهده نمی‌شود آلودگی قابل شناسایی است. این عفونت بدون علامت، ایمنی پایداری نسبت به منونوکلئوز عفونی ایجاد می‌کند. بیش از ۵۰ درصد عفونت‌های EBV که در جوامع پیشرفته رخ می‌دهد اغلب تا زمان بلوغ و جوانی به تأخیر می‌افتد. در نیمی از موارد عفونت به صورت منونوکلئوز عفونی ظاهر می‌شود. در آمریکا سالانه حدود صد هزار مورد جدید منونوکلئوز عفونی رخ می‌دهد.

پیشگیری، درمان و کنترل

در حال حاضر هیچگونه واکسنی علیه این ویروس وجود ندارد.

تجویز آسیکلوویر انتشار ویروس از دهان و گلو را کاهش می‌دهد اما بر روی سلول‌های ترانسفورم شده آلوده با ویروس EBV مؤثر نمی‌باشد. آسیکلوویر بر روی علایم بیماری منونوکلئوز مؤثر نیست و نقش آن در درمان لنفوم ناشی از این ویروس در مبتلایان به نقص اثبات نشده است.

در درمان بیماری لنفوپرولیفراتیو ناشی از این ویروس انتقال انتخابی سلول‌های T واکنش‌گر با EBV امیدوارکننده است.

سیتومگالوویروس (Cytomegalovirus)

سیتومگالوویروس، در تمام نقاط دنیا پراکندگی وسیعی دارد و بیماری‌های شایعی در انسان ایجاد می‌نمایند. سیتومگالوویروس‌ها، شایع‌ترین عوامل عفونت‌های مادرزادی می‌باشند، که منجر به نارسایی‌های جدی می‌گردد. عفونت نامشخص در دوران کودکی و بلوغ شایع است. در بالغین دچار مهار ایمنی عفونت‌های شدید CMV به کرات دیده می‌شود.

عفونت‌های CMV می‌توانند به صورت بیماری انکلوزیون سیتومگالی تظاهر یابند، این نام از تمایل آن در بزرگ‌سازی قابل توجه سلول‌های آلوده به CMV توأم با ایجاد اشکال داخل هسته‌ای، گرفته شده است.

خصوصیات ویروس

در میان هرپس ویروس‌های انسانی، سیتومگالوویروس بزرگترین محتوای ژنتیکی را دارد. DNA ژنوم آن به اندازه ۲۴۰ کیلوباز است که نسبت به ژنوم هرپس ویروس بسیار بزرگتر است. فقط تعداد کمی از پروتئین‌هایی که توسط ویروس کد می‌شوند (بیش از ۲۰۰)، شناسایی شده‌اند. گلیکوپروتئین سطحی ویروس یکی از این پروتئین‌ها است که به عنوان رسپتور Fc عمل کرده و به طور غیراختصاصی به قسمت Fc ایمونوگلوبولین‌ها متصل می‌گردد. این امر ممکن است جهت حفاظت سلول‌های آلوده از سیستم ایمنی از طریق یک پوشش حفاظتی از ایمونوگلوبولین‌های غیراختصاصی کمک نماید.

پروموتر اولیه مهم، پروموتر (Promoter) سیتومگالوویروس، یکی از قوی‌ترین پروموترهایی است که شناسایی شده است، زیرا دارای جایگاه‌های اتصالی برای عوامل رونویسی سلولی می‌باشد. در آزمایشگاه از این عامل جهت تقویت میزان بیان ژن‌های خارجی استفاده می‌گردد.

در جوامع انسانی چندین گونه متفاوت از سیتومگالوویروس با خاصیت آنتی ژنی متفاوت مشاهده شده‌اند. این گونه‌ها از لحاظ آنتی‌ژنی مشابه بوده و تفاوت‌های گونه‌ای در بیماری انسانی احتمالاً شاخص‌های مهمی نمی‌باشند.

سیتومگالوویروس‌ها اختصاصی گونه و نوع سلول می‌باشند. تلاش‌ها برای آلوده کردن حیوانات با سیتومگالوویروس با موفقیت همراه نبوده است. البته تعدادی از سیتومگالوویروس‌های حیوانی اختصاصی گونه نیز وجود دارند.

سیتومگالوویروس انسانی اغلب از سلول‌های اپی‌تلیال انسانی جدا شده است، اما در کشت سلولی فقط در فیبروبلاست‌های انسانی تکثیر می‌یابد. به طوری که رشد این ویروس نسبت به HSV یا VZV نیز کندتر است. تعداد کمی از ویروس‌ها از سلول آزاد می‌شوند و عفونت عمدتاً از طریق سلول به سلول منتشر می‌گردد. برای اینکه یک لایه از سلول کاملاً آلوده گردد، ممکن است به چندین هفته وقت نیاز باشد. تعدادی ذرات ناقص ویروسی نیز ممکن است تولید شوند.

سیتومگالوویروس بر روی کشت سلولی اثر سیتوپاتیک مشخص و اختصاصی ایجاد می‌کند (شکل ۳C-۳۳). علاوه بر انکلوزیون‌های مشخص درون هسته‌ای که در سلول‌های آلوده به هرپس ویروس‌ها مشاهده می‌شوند، انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی در اطراف هسته سلول نیز مشاهده می‌شوند. برخی از سلول‌های آلوده به شدت بزرگ می‌شوند. سلول‌های سیتومگالیک حاوی انکلوزیون را در نمونه‌های حاصل از افراد آلوده می‌توان مشاهده کرد (شکل ۱۱-۳۳).

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

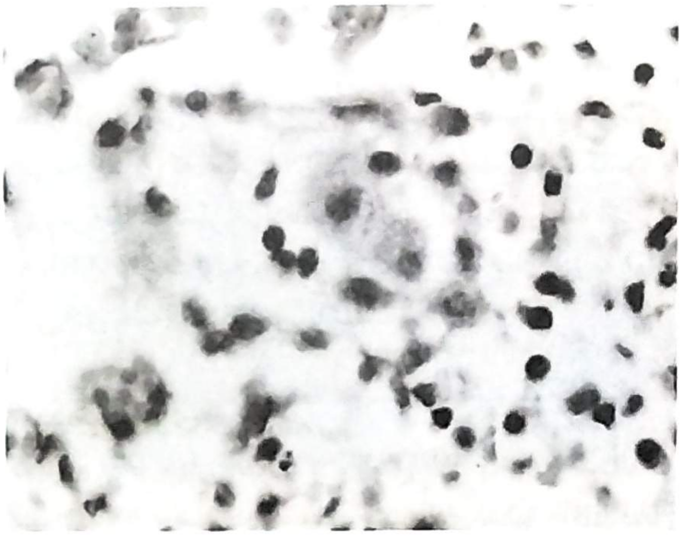
الف) میزبان‌های طبیعی

انتقال سیتومگالوویروس از فردی به فردی دیگر با روش‌های متفاوتی صورت می‌گیرد که در تمامی این روش‌ها تماس نزدیک با ماده حاوی ویروس ضروری است. دورهٔ کمون بیماری در کودکان طبیعی و بزرگسالان، بعد از آلودگی با ویروس حدود ۸-۴ هفته می‌باشد. ویروس عفونت سیستمیک ایجاد می‌کند و از ریه، کبد، مری، کولون، کلیه‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B و T جدا شده است. بروز بیماری به صورت سندرمی مشابه مونونوکلئوز عفونی می‌باشد. اکثر عفونت‌های سیتومگالوویروس علائم بالینی ندارند، سیتومگالوویروس نیز همانند تمامی هرپس ویروس‌ها عفونت مخفی ایجاد می‌کند. پس از عفونت اولیه، ویروس، ماه‌ها تا سال‌ها از گلو و ادرار به محیط دفع می‌شود (شکل ۱۲-۳۳). به نظر نمی‌رسد که عفونت طولانی مدت کلیه با سیتومگالوویروس در افراد طبیعی خطرناک باشد، اما در بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده‌اند، موجب اختلال عملکرد کلیه می‌شود. در غدد بزاقی نیز به طور شایع و احتمالاً عفونت مزمن رخ می‌دهد.

بدلیل عفونت‌های اولیه سیتومگالوویروس ایمنی سلولی کاهش می‌یابد (شکل ۱۲-۳۳). این امر احتمالاً در ایجاد عفونت پایدار ویروسی دخیل است. بهبودی پاسخ ایمنی سلولی ممکن است چندین ماه طول بکشد.

ب) میزبان مبتلا به اختلال ایمنی

در میزبان مبتلا به نارسایی ایمنی نسبت به میزبان طبیعی، عفونت‌های اولیه سایتومگالوویروس به صورت شدیدتری بروز می‌کند. افرادی که دریافت کننده پیوند هستند، افرادی که تومورهای بدخیم دارند و داروهای شیمی‌درمانی مصرف می‌کنند و به خصوص مبتلایان به ایدز در معرض خطر آلودگی با سایتومگالوویروس می‌باشند. در این افراد ویروس به



شکل ۱۱-۳۳. سلول‌های سیتومگالیک به شدت بزرگ شده که بیانگر عفونت با سایتومگالوویروس در ریه نوزادی که نارس به دنیا آمده است می‌باشد، نوزاد به علت بیماری منتشره با سیتومگالوویروس فوت کرده است.

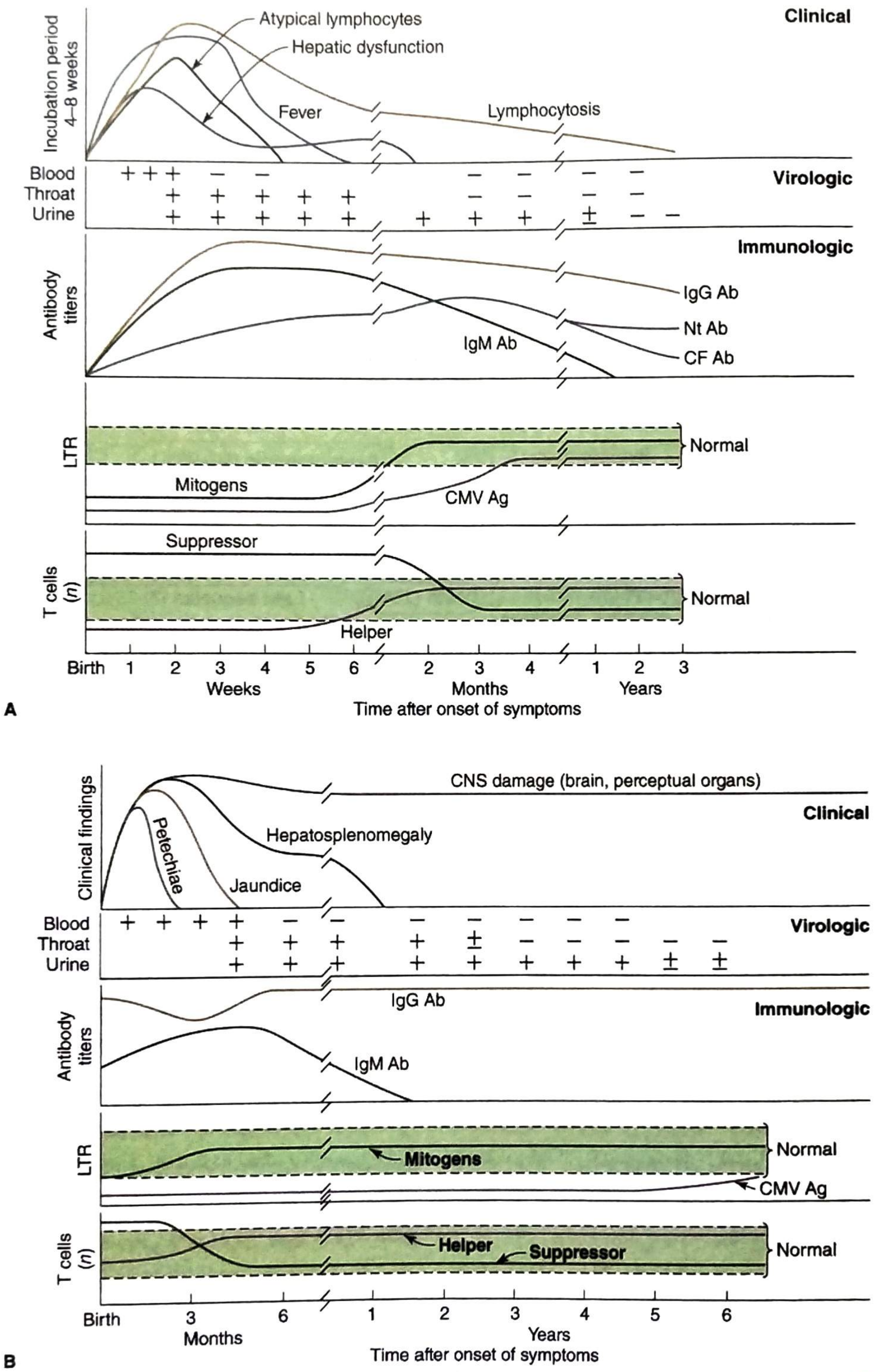
مقدار زیاد و به مدت طولانی دفع می‌شود و احتمال عفونت منتشره بیشتر است. شایعترین عارضه در این بیماران پنومونی می‌باشد.

در فردی که دارای آنتی‌بادی علیه این ویروس است، پاسخ ایمنی میزبان احتمالاً موجب مخفی‌شدن سیتومگالوویروس می‌گردد. در بیماران مبتلا به نارسایی ایمنی نسبت به میزبان طبیعی عفونت‌های عودکننده با علایم بالینی بیشتری همراه است. اگرچه در افراد طبیعی عفونت عودکننده خفیف‌تر است، اما بسته به شرایط ایمنی میزبان عفونت عودکننده ممکن است مشابه عفونت اولیه خاصیت بیماریزایی داشته باشد.

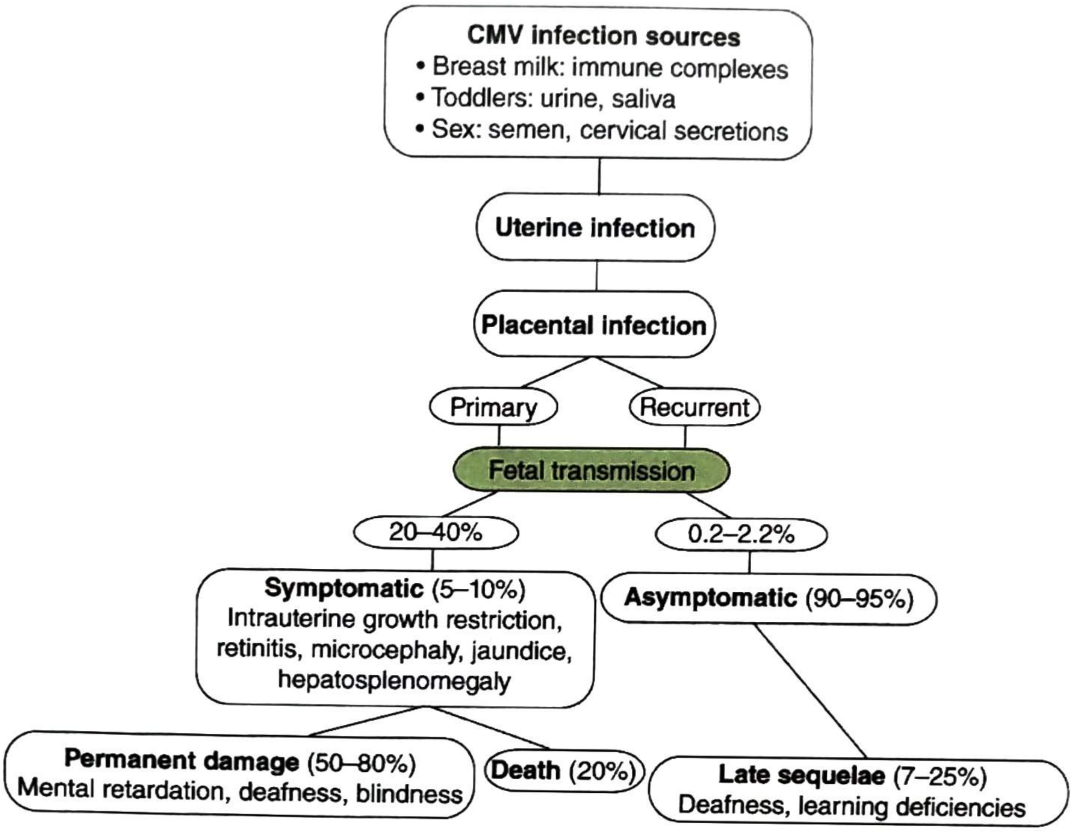
ج) عفونت‌های مادرزادی و بعد از تولد

سیتومگالوویروس ممکن است عفونت‌های شدیدی در جنین و نوزاد ایجاد نماید (شکل ۱۳-۳۳). در آمریکا، سالانه حدود یک درصد از تولدهای زنده به عفونت مادرزادی سیتومگالوویروس و حدود ۱۰-۵ درصد از آنها به بیماری انکلوزیون سیتومگالیک مبتلا هستند که درصد بالایی از این نوزادان دارای ناهنجاری بوده و عقب‌ماندگی ذهنی دارند.

به هنگام عفونت اولیه جنین یا عفونت عودکننده مادری ممکن است سیتومگالوویروس به جنین منتقل شود. حدود یک سوم زنان باردار با عفونت اولیه این ویروس را انتقال می‌دهند. عفونت اولیه مادری اغلب بیماری انکلوزیون سیتومگالیک منتشر



شکل ۱۲-۳۳. خصوصیات بالینی، ویروس‌شناسی و ایمونولوژیک عفونت CMV در افراد طبیعی (A) و در نوزادان مبتلا به عفونت مادرزادی (B). Ab، آنتی‌بادی؛ Ag، آنتی‌ژن؛ CF، ثبوت کمپلمان؛ CMV، سیتومگالوویروس؛ CNS، سیستم اعصاب مرکزی؛ LTR، پاسخ ترانفرماسیون لنفوسیت؛ Nt، نوترالیزاسیون.



شکل ۱۳-۳۳. عفونت‌های مادرزادی ناشی از سیتومگالوویروس و نقصان‌های تولد در کودکان علامت‌دار و بدون علامت. سیتومگالوویروس غالب‌ترین عفونت درون رحمی مرتبط با نقص‌های مادرزادی است.

را ایجاد می‌کند. برخلاف بیماری سرخجه، شواهدی مبنی بر تأثیر سن حاملگی بر بروز بیماری جنین وجود ندارد. در حدود یک درصد از زنانی که از نظر سرمی مثبت هستند، انتقال داخل رحمی اتفاق می‌افتد. عفونت‌های مادرزادی عودکننده بندرت به جنین آسیب می‌رساند و در نوزادان عفونت بدون علایم بالینی و مزمن می‌باشد (شکل ۱۲-۳۳).

سیتومگالوویروس همچنین از طریق کانال زایمان و یا حتی شیر مادر به نوزاد منتقل می‌شود. در این حالت نوزاد معمولاً مقداری آنتی‌بادی از مادر دریافت کرده است. به همین دلیل عفونت بعد از تولد اغلب بدون علامت بالینی می‌باشند. عفونت‌های سیتومگالوویروس که از طریق خون به نوزاد منتقل می‌گردند، به مقدار ویروس دریافت شده و وضعیت سرولوژیکی دهندهٔ خون بستگی دارد. هنوز مشخص نیست که بین آلودگی سیتومگالوویروس در دوران جنینی داخل رحم و آلودگی بعد از تولد، کدام یک عفونت مزمن‌تری در دفع ویروس ایجاد می‌کنند (شکل ۱۲-۳۳).

یافته‌های بالینی

الف) میزبان‌های طبیعی

در کودکان سنین بالاتر و بزرگسالان عفونت اولیه با این ویروس، سندرم مونونوکلئوز عفونی ایجاد می‌کند. تخمین زده می‌شود که سیتومگالوویروس ۵۰-۲۰ درصد از موارد مونونوکلئوز هتروفیل منفی (غیر از ویروس اپشتاین بار) را ایجاد نماید.

مونونوکلئوز سیتومگالوویروس بیماری خفیفی است و عوارض بیماری نادر است. هپاتیت بدون علامت بالینی شایع است. در کودکان کم‌سن و سال (کمتر از ۷ سال) اغلب کبد و طحال بزرگ می‌شود.

ب) میزبان مبتلا به نقص سیستم ایمنی

در افراد مبتلا به نقص ایمنی بر اثر عفونت‌های اولیه و عودکنندهٔ سیتومگالوویروس میزان ابتلا و مرگ و میر افزایش می‌یابد. این ویروس ممکن است محدود به یک اندام بوده، ایجاد پنومونی، کولیت، رتینیت یا هپاتیت نموده یا ایجاد عفونت منتشر نماید. فعالسازی مجدد ویروس معمولاً در گیرندگان پیوند مغز استخوان

مشاهده می‌شود. در افراد گیرندهٔ پیوند عضو لکوپنی شایع است. همچنین ممکن است برونشیولیت انسدادی در پیوند ریه، آترواسکلروز گرافت بعد از پیوند قلب و دفع پیوند کلیه آلوگرافت نیز مشاهده شود. در مبتلایان به ایدز سیتومگالوویروس اغلب بیماری منتشر ایجاد می‌کند. گاستروآنتریت و التهاب شبکیه و مشیمیه چشم در این بیماران شایع بوده و اغلب منجر به کوری می‌گردد.

ج) عفونت‌های مادرزادی و نوزادی

عفونت مادرزادی ممکن است منجر به مرگ جنین در رحم شود (شکل ۱۳-۳۳). بیماری انکلوزیون سیتومگالیک در نوزادان با درگیری سیستم عصبی مرکزی و سیستم رتیکولوآندوتلیال مشخص می‌شود. خصوصیات بالینی شامل: توقف رشد داخل رحمی، یرقان، هپاتواسپلنومگالی، ترومبوسیتوپنی، میکروسفالی و رتینیت می‌باشند. بیشتر نوزادان مبتلا به بیماری انکلوزیون سیتومگالیک، در طی دو سال اختلالات عمده سیستم عصبی مرکزی مانند ناشنوایی، اختلالات چشمی و عقب‌ماندگی ذهنی نشان می‌دهند. حدود ۱۰ درصد نوزادانی که به عفونت مادرزادی بدون علامت بالینی سیتومگالوویروس مبتلا هستند دچار ناشنوایی خواهند شد. تخمین زده می‌شود که در آمریکا از هر هزار نوزادی که متولد می‌شود، یک نوزاد به دلیل عفونت مادرزادی سیتومگالوویروس به عقب‌ماندگی شدید ذهنی مبتلا خواهد شد.

بسیاری از زنانی که قبل از بارداری و در طی دوره حاملگی بااین ویروس آلوده شده‌اند، ویروس را از گردن رحم دفع می‌کنند. در هنگام زایمان، اگرچه نوزاد سطح بالایی از آنتی‌بادی مادری را از طریق جفت دریافت کرده است اما ضمن عبور از کانال زایمان آلوده می‌شود. این نوزادان در هفته هشتم تا دوازدهم شروع به دفع ویروس می‌کنند و چندین سال ویروس را دفع می‌کنند اما ظاهراً سالم هستند.

عفونت اکتسابی سیتومگالوویروس شایع است و معمولاً بدون علامت می‌باشد. ویروس هفته‌ها یا ماه‌ها از طریق بزاق و ادرار افراد آلوده دفع می‌شود. در نوزادان کمتر از ۶ ماه سیتومگالوویروس ممکن است پنومونی ایجاد نماید.

ایمنی

در امریکا آنتی‌بادی‌های ضدسیتومگالوویروس در سرم انسان با افزایش سن بیشتر می‌گردد؛ از حدود ۴۰٪ در نوجوانان تا بیش از ۸۰٪ در افراد بالای ۶۰ سال گزارش شده است. علیرغم ایمنی هومورال فعالیت مجدد عفونت ویروسی رخ می‌دهد. در نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند، آنتی‌بادی مادری در شیر از انتقال عفونت به نوزادان ممانعت نمی‌کند. آنتی‌بادی مادری از ایجاد بیماری شدید در نوزادان نسبت به انتقال ویروس به نوزاد بیشتر ممانعت می‌کند.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و شناسایی آنتی‌ژن

آزمون‌های PCR برای تشخیص ویروس در حال گردش در خون، CSF، و ادرار استفاده می‌شوند. روش‌های PCR می‌توانند اطلاعات مربوط به مقدار کمّی ویروس را تأمین نمایند که می‌تواند برای تخمین بیماری CMV در بیماران دچار نقص ایمنی بکار گرفته شود. جهت شناسایی لکوسیت‌های حاوی ویروس در بدن بیمار از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی استفاده می‌گردد.

ب) جداسازی ویروس

برای جداسازی ویروس، فیبروبلاست‌های انسانی استفاده می‌شوند. از طریق شستشوی حلق و ادرار به سهولت می‌توان ویروس را به دست آورد. برای ایجاد تغییرات سیتوپاتیک در محیط کشت، حدود ۳-۲ هفته زمان نیاز است. این تغییرات به صورت کانون‌های کوچکی از سلول‌های شفاف، گرد، متورم و با انکلوزیون‌های بزرگ درون هسته‌ای همراه می‌باشد (شکل‌های ۳C-۳۳ و ۳D-۳۳). کشت‌های shell vial به شناسایی آنتی‌ژن CMV با استفاده از آنتی‌بادی‌های فلورسنت پیش از شکل‌گیری اثرات سیتوپاتیک، به منظور تشخیص سریع‌تر ویروس، کمک می‌کنند.

ج) سرولوژی

روش‌های آزمایشگاهی متعددی قادر به شناسایی آنتی‌بادی IgG ضد سیتومگالوویروس (نشان‌دهندهٔ عفونت قبلی و یا احتمالاً فعالیت مجدد) می‌باشند. حضور آنتی‌بادی IgM علیه ویروس عفونت اخیر را نشان می‌دهد. بررسی‌های سرولوژیکی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی کاربردی ندارند. علاوه بر این، تکنیک‌های سرولوژی قادر به افتراق تفاوت‌های سویه‌های ایزوله شده از نمونه‌های بالینی نمی‌باشند.

د) آزمون مقاومت

سنجش مقاومت CMV نیازمند ترادف‌یابی ژن‌های کیناز ویروس (UL97) و DNA- پلیمراز (UL54) و مقایسه ترادف

آنها با اطلاعات موتاسیون‌های شناخته شدهٔ مقاومت است. موتاسیون‌های UL97 می‌توانند مقاومت به گان‌سیکلوویر را ارائه دهند، در حالی که موتاسیون‌های UL54 ایجاد مقاومت به گان‌سیکلوویر، سیدوفوویر، و فوسکارنت می‌نمایند.

اپیدمیولوژی

در تمام نقاط دنیا سیتومگالوویروس به صورت آندمیک وجود دارد، اما اپیدمی‌هایی که توسط آن ایجاد می‌شود شناخته نشده است. در تمام طول سال می‌توان این ویروس را مشاهده کرد و در میزان عفونت این ویروس تغییرات فصلی نقشی ندارد.

شیوع عفونت با این ویروس، به وضعیت اقتصادی اجتماعی و اقدامات بهداشتی جامعه بستگی دارد. میزان شیوع آنتی‌بادی در بالغین در کشورهای توسعه یافته حدود ۴۰ تا ۷۰ درصد است که نسبت به کشورهای در حال توسعه (۹۰ درصد) پایین‌تر است.

عفونت‌های تازه کسب شده، تقریباً همیشه بدون علامت بالینی هستند. پس از عفونت، ویروس از راه‌های مختلف از بدن دفع می‌شود. دفع ویروس ممکن است سال‌ها ادامه یابد، هنگامی که ویروس نهفته مجدداً فعال می‌گردد. بنابراین، احتمال در معرض قرار گرفتن با این ویروس بسیار بالا و معمول می‌باشد.

تنها میزبان شناخته شده سیتومگالوویروس انسان می‌باشد. از طریق تماس نزدیک فرد به فرد انتقال ویروس صورت می‌گیرد. از طریق ادرار، بزاق، مایع منی، شیر و ترشحات گردن رحم این ویروس دفع می‌گردد. گلبول‌های سفید موجود در خون نیز حامل این ویروس می‌باشند. روش‌های مهم انتقال ویروس احتمالاً انتقال دهانی و تنفسی هستند. سیتومگالوویروس می‌تواند از طریق انتقال خون منتقل گردد. با این وجود، این خطر توسط فرآورده‌های خونی با محتوای لوکوسیتی کم، کاهش داده شده است. دریافت کنندگان سرم- منفی بافت پیوندی در معرض خطر بالای عفونت، در زمانی که دریافت کنندهٔ یک بافت پیوندی سرم- مثبت هستند، می‌باشند. دریافت‌کنندگان پیوند عضو سرم منفی تحت ریسک می‌باشند، چرا که یک عضو سرم مثبت، ویروس را در حدود ۸۰-۶۰٪ موارد منتقل می‌کند.

عفونت داخل رحمی می‌تواند بیماری شدیدی در نوزادان ایجاد نماید. حدود یک درصد از نوزادانی که در آمریکا متولد می‌شوند به سیتومگالوویروس آلوده هستند. اکثر آنها عفونت مزمن اما بدون علامت بالینی دارند. حدود ۱۰-۵ درصد آنها به بیماری انکلوزیون سیتومگالیک همراه با ناهنجاری‌های متعدد مبتلا هستند و مرگ و میر بالا مشاهده می‌شود. در عفونت‌های مادرزادی مزمن که با یا بدون علایم کلینیکی هستند، دفع ویروس از بدن معمولاً سال‌ها ادامه می‌یابد. در طی اولین ماه‌های زندگی تعداد زیادی از نوزادان اغلب از طریق شیر مادر آلوده یا پرستاران آلوده به عفونت با این ویروس مبتلا می‌گردند، بیشتر این عفونت‌ها علامت بالینی ندارند و معمولاً به بیماری مزمن تبدیل نمی‌شوند و ویروس سال‌ها از بدن دفع می‌گردد.

بسیاری از زنان در سنین باروری در ایالات متحده در خلال بارداری تحت خطر عفونت با CMV باقی مانده‌اند. انتقال رحمی در حدود ۴۰٪ از موارد عفونت‌های اولیه مادر اتفاق می‌افتد. چنین عفونت‌های اولیه مادر در طی حاملگی مسئول بیشتر موارد بیماری انکلوزیون سیتومگالیک می‌باشند. نوزادان و کودکان دچار عفونت‌های تحت بالینی سیتومگالوویروس، منبع اصلی تماس هستند. سایر عفونت‌های مادرزادی ناشی از فعال شدن مجدد عفونت‌های نهفته مادری می‌باشد. انتقال رحمی در نتیجه فعال شدن مجدد غیرمعمول است(حدود ۱٪).

در افرادی که نقص ایمنی دارند، عفونت‌های ناشی از سیتومگالوویروس به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. دریافت‌کنندگان پیوند مغز استخوان و کلیه اغلب به عفونت مبتلا می‌شوند، که بیشتر به دلیل فعالیت مجدد ویروس مخفی می‌باشد.

درمان و پیشگیری

در عفونت‌های سیتومگالوویروس درمان دارویی موفق و مؤثر واقع شده است. گان‌سیکلوویر که نوعی نوکلئوزید می‌باشد و از نظر ساختمانی مشابه آسیکلوویر است، در درمان عفونت‌های حاصل از سیتومگالوویروس در مبتلایان به نقص ایمنی استفاده می‌شود. بامصرف گان‌سیکلوویر شدت التهاب شبکیه چشم، التهاب مری و کولیت کاهش می‌یابد. علاوه بر این، میزان بروز پنومونی سیتومگالوویروس در اشخاصی که پیوند آلوگرافت مغز استخوان دریافت کرده‌اند با درمان به موقع با گان‌سیکلوویر را کاهش می‌یابد. همچنین این دارو کاهش شنوایی را در نوزادان مبتلا به عفونت‌های مادرزادی کنترل می‌کند. سیدوفوویر، یک مهارکنندهٔ نوکلئوتیدی پلیمراز و فوسکارنت، که یک پیروفسفات معدنی است، می‌توانند برای درمان التهاب شبکیه چشم سیتومگالوویروسی و سویه‌های CMV مقاوم به گان‌سیکلوویر استفاده گردند. آسیکلوویر و والاسیکلوویر نیز مفید می‌باشند.

جهت پیشگیری از انتشار این ویروس اقدامات خاصی وجود ندارد. توصیه می‌شود نوزادانی که به بیماری انکلوزیون سیتومگالیک منتشر مبتلا می‌باشند از نوزادان دیگر ایزوله گردند.

بررسی غربالگری اهداکنندگان و دریافت‌کنندگان پیوند از نظر آنتی‌بادی سیتومگالوویروس ممکن است از سرایت ویروس جلوگیری نماید. دریافت‌کنندگان پیوند که فاقد آنتی‌بادی علیه سیتومگالوویروس می‌باشند، در معرض خطر ابتلا به عفونت‌های سیتومگالوویروسی و عفونت‌های کشندهٔ دیگر می‌باشند. دریافت‌کنندگان سرم منفی پیوند کبدی که بلافاصله پس از پیوند شروع به دریافت پیشگیری نوع والگان‌سیکلوویر نموده‌اند نسبت به دریافت‌کنندگانی که رژیم پیشگیری‌کنندهٔ تأخیری داشته‌اند، پی‌آمد (بالینی) بهتری دارند. تجویز IgG انسانی جهت کاهش بروز عفونت ویروسی در دریافت‌کنندگان پیوند نتایج متناقضی نشان می‌دهد. IgG انسانی از پلاسمای افراد سالم با تیتر بالای آنتی‌بادی ضدسیتومگالوویروس به‌دست آمده است. ایمونوگلوبولین سیتومگالوویروس، به طور محدودی استفاده می‌شود.

نوزادانی که به انتقال خون مکرر نیاز دارند توصیه می‌گردد که از خون اهداکنندگان فاقد آلودگی با سیتومگالوویروس استفاده نمایند. با این اقدام از انتقال ویروس از طریق انتقال خون می‌توان ممانعت کرد ولی اجرای چنین اقداماتی در عمل با مشکلاتی مواجه می‌باشد.

واکسن زنده و واکسن نوترکیب سیتومگالوویروس در حال توسعه است.

هرپس ویروس انسانی تیپ ۶

اولین بار در سال ۱۹۸۶، HHV-6 که به لنفوسیت‌های T گرایش دارد، شناسایی شد. این ویروس اولین بار از کشت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی حاصل از بیماران مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو جدا شده است.

خصوصیات ویروس

اندازهٔ DNA ویروس حدود ۱۷۰kbp–۱۶۰ و میزان گوانین و سیتوزین آن ۴۴–۴۳ درصد می‌باشد. آرایش ژنتیکی این ویروس بیشتر شبیه سیتومگالوویروس انسانی می‌باشد.

به نظر می‌رسد که هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ از لحاظ آنتی‌ژنی با سایر هرپس ویروس‌های انسانی ارتباطی ندارد و واکنش متقاطع محدودی فقط با هرپس ویروس انسانی تیپ ۷ دارد. براساس خصوصیات آنتی‌ژنی به دو گروه متمایز A و B تقسیم می‌شوند.

این ویروس در لنفوسیت‌های T CD4 به خوبی رشد می‌کند. تکثیر این ویروس توسط انواع دیگری از سلول‌ها مانند: سلول‌های B، سلول‌های گلیال، فیبروبلاستوئیدها و مگاکاریوسیت‌های اولیه حمایت می‌گردد. از آنجا که ویروس در بزاق وجود دارد، پس سلول‌های دهان و حلق باید آلوده باشند. اینکه کدام سلول‌های بدن به عفونت مخفی با این ویروس مبتلا می‌شوند تاکنون مشخص نشده است. رسپتور سلولی این ویروس CD46 انسانی می‌باشد.

اپیدمیولوژی و یافته‌های بالینی

بررسی سرواپیدمیولوژیکی با استفاده از تست‌های ایمونوفلورسانس برای آنتی‌بادی‌های سرمی یا روش‌های PCR برای شناسایی DNA ویروس در بزاق یا سلول‌های خونی، گسترش هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ را در تمام جوامع نشان می‌دهد. تخمین زده می‌شود که حدود ۹۰ درصد کودکان بالای یک سال و بالغین، از نظر سرمی مثبت باشند.

عفونت با هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ در اوایل نوزادی رخ می‌دهد. عفونت اولیه موجب بیماری اگزانتم سوبیتم یا Roseola infantum یا بیماری ششم (Sixth disease) می‌گردد که بیماری خفیف و شایع دوران کودکی است و با تب بالا و بثورات پوستی همراه است. احتمالاً تیپ 6B این بیماری را موجب می‌شود که با تشنج ناشی از تب در کودکان همراه می‌باشد.

احتمالاً از طریق ترشحات دهانی ویروس HHV-6 منتقل می‌گردد. در حقیقت این ویروس همه جایی است و از فرد ناقل آلوده به محیط اطراف انتشار می‌یابد. در بزاق تعداد زیادی از بالغین طبیعی نیز این ویروس مشاهده می‌شود.

در اثر آلودگی با این ویروس فرد تا آخر عمر آلوده می‌ماند. اینکه عوارض ناشی از عفونت اولیه دوران بلوغ به دلیل آلودگی‌های پایدار یا عودکننده است هنوز مشخص‌نشده است. در ایجاد آنسفالیت در اشخاص با ایمنی طبیعی و مبتلایان با نقص ایمنی ممکن است این ویروس نقش داشته باشد. به نظر می‌رسد در دوران بارداری فعالیت مجدد ویروس مخفی شایع باشد.

هرپس ویروس انسانی تیپ ۷

هرپس ویروسی است که به لنفوسیت‌های T گرایش دارد و در سال ۱۹۹۰ اولین بار از سلول‌های T فعال شده از لنفوسیت‌های خون افراد سالم جداسازی و هرپس ویروس انسانی تیپ ۷ نامگذاری گردید.

خصوصیات ایمونولوژیکی این ویروس با هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ متفاوت است. اگرچه DNA این دو ویروس ۵۰ درصد شباهت دارند.

به نظر می‌رسد که این ویروس پراکندگی وسیعی دارد و عفونت با این ویروس اکثراً در کودکی رخ می‌دهد، اگرچه سن ابتلای کودکان به این ویروس از سن ابتلا به هرپس ویروس انسانی تیپ ۶ کمی بالاتر است. در غدد بزاقی آلودگی‌های پایدار ناشی از این ویروس مشاهده شده است و از بزاق بیشتر افراد می‌توان این ویروس را ایزوله نمود. در مطالعه بزرگسالان سالم، ۷۵٪ افراد ویروس عفونی را یک یا چند بار در طی دوره مطالعه ۶ ماهه، از بزاق دفع می‌کردند. مشابه هرپس ویروس ۶ انسانی، عفونت اولیه با هرپس ویروس ۷ انسانی در ارتباط با بیماری ششم یا roseola infantum در نوزادان و کودکان می‌باشد. سایر بیماری‌های مرتبط با هرپس ویروس ۷ انسانی هنوز شناخته نشده‌اند.

هرپس ویروس انسانی تیپ ۸

HHV-8، که KSHV نیز خوانده می‌شود، اولین بار در سال ۱۹۹۴ در نمونه‌های سارکوم کاپوسی شناسایی گردید. KSHV لنفوتروپیک بوده و بیشتر به ویروس EBV و هرپس ویروس میمون شباهت دارد تا سایر هرپس ویروس‌ها. ژنوم KSHV (حدود ۱۶۵ کیلوجفت باز) دارای چندین ژن مشابه ژن‌های سلولی می‌باشد که در تکثیر و پاسخ‌های میزبان (Cycline-D، سایتوکاین‌ها، گیرنده کموکاین) نقش دارد. احتمال دارد که این ژن‌ها در بیماریزایی ویروس دخیل باشند. به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به سارکوم کاپوسی، تومورهای عروقی مرکب از سلول‌های مختلط و در بعضی از حفرات بدن بیماران مبتلا به لنفوم از جمله در بیماران مبتلا به ایدز و لنفوم‌های چندکانونی در مبتلایان به بیماری کاستلمن (Castleman's disease) مشاهده شود.

برخلاف سایر ویروس‌ها، ویروس KSHV همه جایی نیست. حدود ۵ درصد از بالغین در آمریکا و اروپای شمالی شواهد سرولوژیک عفونت KSHV را نشان می‌دهند. تماس با ترشحات دهان احتمالاً شایع‌ترین راه انتقال می‌باشد. همچنین ویروس از طریق جنسی، عمودی از طریق خون و پیوند عضو نیز منتقل می‌شود. DNA ویروس در نمونه‌های شیر پستان در افریقا شناسایی شده است. عفونت در افریقا شایع (بیش از ۵۰٪) بوده و در اوایل زندگی کسب می‌شود.

با روش PCR در نمونه‌های بیماران می‌توان DNA این ویروس را شناسایی نمود. کشت مستقیم ویروس دشوار و غیرممکن است. جهت اندازه‌گیری آنتی‌بادی علیه KSHV آزمایشات سرولوژی با استفاده از تکنیک‌های ایمونوفلورسانس غیرمستقیم، وسترن‌بلات و الایزا صورت می‌گیرد.

جهت درمان و ممانعت از تکثیر این ویروس داروهای فوسکارنت، فمسیکلوویر، گان‌سیکلوویر و سیدوفوویر مؤثر می‌باشند. میزان تکثیر ویروس KSHV و بروز سارکوم کاپوسی جدید در اشخاص HIV مثبت با درمان مؤثر رتروویروسی کاهش می‌یابد که احتمالاً نظارت دستگاه ایمنی علیه سلول‌های آلوده به این ویروس را نشان می‌دهد.

هرپس B ویروس (B Virus)

هرپس B ویروس مربوط به میمون‌های دنیای قدیم بوده و برای انسان نیز به شدت بیماریزاست. انتقال این ویروس محدود به انسان بوده و عفونت‌های ایجاد شده، اغلب مرگ و میر بالایی دارد (۶۰ درصد). بیماری که توسط این ویروس در انسان ایجاد می‌گردد معمولاً کشنده است و به صورت یک میلیت حاد بالارونده و مننگوآنسفالیت می‌باشد.

خصوصیات ویروس

در میمون‌های دنیای قدیم ویروس هرپس B به طور بومی مشاهده می‌شود. این ویروس در میمون‌های رزوس، سینومولگوس و میمون‌های ماکاک (جنس ماکاکا) دیده می‌شود. نام قبلی این ویروس Herpes simiae بود که نام کنونی آن Cercopithecine herpesvirus 1 می‌باشد. ساختار ژنومی آن مشابه ویروس هرپس سیمپلکس می‌باشد و برخی از ژن‌ها، آرایش خطی دارند. محتوی گوانین – سیتوزین ژنوم آن ۷۵ درصد است که در بین هرپس ویروس‌ها بالاترین میزان را دارد. همانند سایر هرپس ویروس‌ها، باعث ایجاد عفونت مخفی در میزبان آلوده می‌گردد. در کشت سلول‌های کلیه میمون، کلیه خرگوش و سلول‌های انسانی به خوبی رشد می‌کند. مدت زمان چرخه تکثیر این ویروس کوتاه است. اثرات سایتوپاتیک که توسط این ویروس ایجاد می‌شود، مشابه اثرات آسیب سلولی ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس می‌باشد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

در میمون‌های رزوس عفونت با هرپس B ویروس به ندرت بیماری ایجاد می‌کند. ضایعات وزیکولی در دهان و گلو با ضایعات ویروس هرپس سیمپلکس در انسان مشابه می‌باشد. ضایعات

تناسلی نیز ممکن است ایجاد شود. برخی از میمون‌های رزوس به عفونت‌های مخفی ویروس B مبتلا هستند که در شرایط استرسی این عفونت مجدداً فعال می‌گردد.

این ویروس قادر به انتقال به میمون‌های دیگر، خرگوش، خوکچه هندی، موش و موش صحرایی می‌باشد. پس از تلقیح ویروس B در خرگوش عفونت کشنده‌ای ایجاد می‌شود.

در انسان معمولاً متعاقب گازگرفتگی توسط حیوان آلوده عفونت ناشی از ویروس B ایجاد می‌گردد. اگرچه انتقال عفونت از طریق تنفسی نیز میسر است. خصوصیت بارز عفونت‌های ویروس B در انسان، تمایل شدید آنها به ایجاد بیماری عصبی می‌باشد و بیشتر بیمارانی که پس از عفونت زنده می‌مانند، اختلالات شدید عصبی نشان می‌دهند.

اپیدمیولوژی و یافته‌های بالینی

انتقال ویروس B از طریق تماس مستقیم یا مواد آلوده به ویروس صورت می‌گیرد. ویروس از راه جنسی و گازگرفتن بین میمون‌های ماکاک منتقل می‌شود. انتقال بین میمون‌ها و انسان و بندرت از انسان به انسان صورت می‌گیرد. در بزاق، ملتحمه چشم و مایعات وزیکولی و مدفوع میمون‌های آلوده نیز ممکن است این ویروس وجود داشته باشد. انتقال ویروس از طریق تنفسی نیز مشاهده شده است. تماس مستقیم با قفس حیوانات و کشت سلول‌های آلودهٔ میمون راههای دیگر انتقال این ویروس می‌باشند. انتقال مستقیم این ویروس از فردی به فرد دیگر اثبات شده است.

در میزبان طبیعی عفونت با این ویروس به ندرت بیماری مشخص ایجاد می‌نماید. در میمون‌های رزوس عفونت با این ویروس بسیار شایع است. ۷۰ درصد یا بیشتر حیوانات بالغ، آنتی‌بادی علیه ویروس B دارند. به دلیل اینکه عفونت‌های مخفی ممکن است مجدداً فعال گردند، بنابراین حیواناتی که از نظر سرمی مثبت هستند منابعی برای انتقال عفونت‌های ویروس B می‌باشند. میزان دفع ویروس B توسط میمون‌ها ۳ درصد می‌باشد.

افرادی که با حیوانات به خصوص میمون‌های ماکاک سر و کار دارند شامل محققان پزشکی، دامپزشکان، افراد دارای حیوان خانگی و کارکنان باغ وحش در معرض خطر ابتلا به عفونت با این ویروس می‌باشند. افراد دیگری که با این گروه ارتباط نزدیک دارند نیز در معرض خطر کسب عفونت با این ویروس می‌باشند.

درمان و پیشگیری

بعد از ظهور علایم کلینیکی هیچ درمان خاصی وجود ندارد. با وجود این، تجویز آسیکلوویر بلافاصله پس از آلودگی با این ویروس توصیه شده است. سنجش افراد در معرض و بافت‌های میمون توسط PCR و سرولوژی از طریق مرکز ملی منبع B ویروس امکان‌پذیر است. جهت درمان عفونت‌های این ویروس تجویز گاماگلوبولین مؤثر نیست و هیچ واکسنی علیه این بیماری نیز وجود ندارد.

با رعایت روش‌های خاصی در آزمایشگاه و در هنگام سر و کار داشتن با میمون‌های ماکاک می‌توان خطر عفونت با این ویروس را کاهش داد. رعایت این موارد سبب می‌شود که این میمون‌ها را نتوان به عنوان حیوانات خانگی نگه داشت.

چکیدهٔ فصل

- هرپس ویروس‌ها، ویروس‌های بزرگ با ژنوم DNA دو رشته‌ای هستند؛ حدود ۱۰۰ هرپس ویروس مختلف شناسایی شده‌اند که می‌توانند گونه‌های مختلف را آلوده کنند.
- اعضای خانواده هرپس ویروس در خصوصیات بیولوژیک تنوع زیادی دارند.
- تمامی هرپس ویروس‌ها عفونت‌های نهفتهٔ طولانی مدت برای تمام عمر ایجاد می‌کنند.
- هرپس ویروس‌های مختلف پاتوژن‌های انسانی مهمی هستند که انواع مختلفی از بیماری‌ها را ایجاد می‌کنند.
- بیماری‌های مرتبط با عفونت اولیه و عفونت دوباره فعال شده بوسیلهٔ یک هرپس ویروس معین می‌توانند بطور شاخصی متفاوت باشد.
- هرپس ویروس‌ها ممکن است در افراد دارای نقص ایمنی ایجاد بیماری شدیدی نمایند.
- هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ و ۲ دارای برخی همولوژی ترادفی مشترک بوده، طیف میزبانی وسیعی نشان داده، به سرعت رشد می‌کنند و در سلول‌های عصبی عفونت‌های نهفته بوجود می‌آورند.
- هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ معمولاً با لزیون‌های دهان و گلو مرتبط است، و تیپ ۲ بطور اولیه ایجاد عفونت‌های تناسلی می‌کند.
- چندین داوی ضد ویروسی علیه هرپس سیمپلکس ویروس مؤثر هستند.

- هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ معمولی‌ترین عامل انسفالیت‌های تک‌گیر مرگ‌آور است.
- واریسلا زوستر ویروس در عفونت اولیه در کودکان سبب آبله مرغان و پس از فعال‌سازی مجدد در بالغین سبب زونا می‌شود.
- یک واکسن زندهٔ تخفیف حدت یافته برای آبله مرغان وجود دارد. سری قوی‌تری از این واکسن جهت جلوگیری از زونا در افراد مسن‌تر مجوز گرفته است.
- سیتومگالوویروس عامل مهم سقط و عقب‌افتادگی ذهنی پس از عفونت‌های مادرزادی است.
- ویروس اپشتین بار عفونت‌های نهفته‌ای در لنفوسیت‌های B بوجود می‌آورد.
- ویروس اپشتین بار ایجاد منونوکلئوز عفونی کرده و با چندین سرطان انسانی شامل لنفوم بورکیت و سرطان نازوفارنکس مرتبط است.
- عفونت‌های غیرواضح با سیتومگالوویروس طی دوران کودکی معمول هستند.
- گیرندگان پیوند اندام در معرض خطر بیماری دوباره فعال شده با سیتومگالوویروس بویژه پنومونی هستند.
- هرپس ویروس کاپوسی سارکوما عامل کاپوسی سارکوما و تومور عروق است.

سؤالات مروری

۱ - پسر ۳ ساله‌ای که قبلاً سالم بود به بیماری ویروسی کلاسیک مبتلا گردید. در دوران کودکی کدام یک از عفونت‌های ویروسی اولیه زیر معمولاً دارای علایم بالینی می‌باشند؟

(A) سیتومگالوویروس
(B) ویروس اپشتاین بار
(C) ویروس هپاتیت B
(D) ویروس واریسلا - زوستر
(E) پاروویروس B19

۲ - جهت درمان عفونت تناسلی هرپس ویروسی کدام یک از داروهای زیر توصیه می‌گردد؟

(A) آسیکلوویر
(B) واکسن ویروسی زنده ضعیف شده
(C) ایمونوگلوبولین هرپسی
(D) اینترفرون آلفا
(E) ریباویرین

۳ - در سراسر جهان اکثر عفونت‌های هرپس ویروسی به صورت آندمیک رخ می‌دهند. کدام یک از ویروس‌های زیر از نظر شیوع سرمی تفاوت‌های جغرافیایی مهمی دارد؟

(A) سیتومگالوویروس
(B) ویروس اپشتاین بار
(C) ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۲
(D) هرپس ویروس سارکوم کاپوسی
(E) ویروس واریسلا - زوستر

۴ - دانشجوی دختر ۱۹ ساله‌ای به تب، گلودرد و لنفادنوپاتی همراه با لنفوسیتوز مبتلا شده است. در خون او سلول‌های غیرطبیعی و افزایش آگلوتینین‌های سلول‌های گوسفندی مشاهده شده است. تشخیص احتمالی کدام است؟

(A) هپاتیت عفونی
(B) منونوکلئوز عفونی
(C) آبله مرغان
(D) عفونت هرپس سیمپلکس
(E) مننژیت ویروسی

۵ - در تراشه‌های گرفته شده از وزیکول پوستی، در اسمیر Tzanck سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای مشاهده می‌گردد. سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای با کدام یک از ویروس‌های ذیل مرتبط می‌باشد؟

(A) واریسلا- زوستر
(B) واریولای ماژور
(C) کوکساکی ویروس
(D) مولوسکوم کونتاجیوزوم

۶ - در رابطه با هرپس ویروس بتا کدام یک از جملات زیر صحیح است؟

(A) باعث عفونت مخفی گشته و در بدن میزبان پایدار می‌مانند.
(B) در بیمارانی که نقص ایمنی دارند مجدداً فعال می‌گردند.
(C) اغلب عفونت‌ها بدون علایم بالینی می‌باشند.
(D) سلول‌های لنفوئید را آلوده می‌کنند.
(E) چرخه رشد سیتولیتیک، کند در کشت سلول دارند.

۷ - خانم ۲۸ ساله‌ای، هرپس تناسلی عودکننده دارد. در خصوص عفونتهای هرپس تناسلی کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح است؟

(A) در طی دوران بارداری فعالیت مجدد ویروس نهفته برای نوزاد خطری ندارد.
(B) در نبود ضایعات مشخص انتقال قابلیت انتقال ندارند.

(C) حملات عودکننده به دلیل فعالیت مجدد ویروس نهفته از عفونت اولیه شدیدتر می‌باشند.
(D) توسط هر کدام از ویروس‌های هرپس سیمپلکس تیپ ۱ و ۲ ممکن است ایجاد شوند.
(E) در سلول‌های دندریتی ممکن است ویروس هرپس سیمپلکس مخفی مشاهده شود.

۸ - کدام یک از ویروس‌های زیر سندرم شبه منونوکلئوز ایجاد می‌کند و از طریق ادرار دفع می‌شود؟
(A) سیتومگالوویروس
(B) ویروس اپشتاین بار
(C) هرپس ویروس انسانی تیپ ۶
(D) ویروس واریسلا - زوستر
(E) هرپس سیمپلکس تیپ ۲

۹ - خانم ۵۳ ساله‌ای به تب و علایم عصبی موضعی مبتلا می‌گردد. در MRI، ضایعهٔ لوب تمپورال چپ مشاهده می‌گردد. جهت تأیید تشخیص آنسفالیت هرپس سیمپلکس کدام تست زیر مناسب‌تر است؟
(A) بیوپسی مغزی
(B) اسمیر Tzanck
(C) بررسی DNA ویروس در مایع مغزی - نخاعی با روش PCR
(D) تست سرولوژی جهت آنتی‌بادی IgM ضد ویروسی

۱۰ - کدام یک از تومورهای زیر توسط ویروس هرپس سیمپلکس به غیر از اپشتاین بار ویروس ایجاد می‌شود؟
(A) لنفوم بعد از پیوند
(B) بیماری هوچکین
(C) سارکوم کاپوسی
(D) لنفوم هوچکین دستگاه عصبی مرکزی در اثر ایدز
(E) لنفوم بورکیت

۱۱ - شیوع راش‌هایی به نام mat herpes در بین دانش‌آموزان دبیرستانی که در یک مسابقه کشتی‌گیری رقابت می‌کردند، اتفاق افتاده است. کدام‌یک از عبارات زیر صحیح‌تر است؟
(A) راش در بین کشتی‌گیران مسری نیست
(B) عامل ایجاد کننده، HSV-1 است.
(C) عامل ایجاد کننده، واریسلا زوستر است.
(D) ضایعات یک ماه یا بیشتر ادامه می‌یابند.
(E) دانش‌آموزان باید قبل از شرکت در مسابقات کشتی‌گیری واکسینه می‌شدند.

۱۲ - واکسن زونا برای کدام‌یک از گروه‌های زیر توصیه شده است؟
(A) جوانان سالم
(B) افراد بالای ۶۰ سال
(C) زنان حامله
(D) افرادی که هرگز آبله‌مرغان نگرفته‌اند

۱۳ - شایع‌ترین عفونت مادرزادی توسط کدام‌یک ایجاد می‌شود؟
(A) ویروس واریسلا زوستر (B) HSV-2
(C) KSHV (هرپس ویروس ۸ انسانی)
(D) سیتومگالوویروس (E) پاروویروس

۱۴ - کدام‌یک از گروه‌های زیر ریسک بیشتری برای ابتلا به هرپس زوستر دارند؟
(A) افرادی که سن بیشتری دارند.
(B) بیمارانی با درماتیت آتوپیک
(C) زنان حامله
(D) افرادی که با واکسن زونا واکسینه شده‌اند.
(E) نوزادان دچار عفونت‌های مادرزادی

۱۵ - کدامیک از موارد زیر بهترین توضیح برای فعالیت انتخابی آسیکلوویر (آسیکلوگوانوزین) در سلول‌های آلوده به هرپس سیمپلکس ویروس (HSV) است؟
(A) آسیکلوویر به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های یروس تنها بر روی سطح سلول آلوده به HSV متصل می‌گردد.
(B) آسیکلوویر تنها در درون سلول‌های آلوده به HSV بوسیلهٔ یک فسفوکیناز کد شده توسط ویروس، فسفریله می‌گردد.
(C) آسیکلوویر به‌طور انتخابی RNA پلیمراز را در ویریون HSV مهار می‌کند.
(D) آسیکلوویر به‌طور اختصاصی ماتریکس پروتئینی HSV را بلوک نموده، بدن ترتیب مانع از آزادسازی HSV تازه‌ساز می‌شود.

۱۶ - تمامی گفته‌های زیر دربارهٔ عفونت نهفته هرپس ویروس صحیح است بجز:
(A) محرک خارجی می‌توانند سبب فعال‌سازی مجدد عفونت نهفته توأم با القای بیماری علامت‌دار شود.
(B) در خلال دورهٔ نهفتگی آنتی‌بادی ضد ویروسی در سرم افراد آلوده قابل اثبات نیست.
(C) فعال‌سازی مجدد هرپس ویروس نهفته در بیماران دارای ایمنی سلولی ناکارآمد نسبت به بیماران دچار نقص ایمنی معمول‌تر است.

(D) ویروس می‌تواند از سلول‌های آلوده به‌طور نهفته به وسیلهٔ کشت همزمان با سلول‌های حساس بازیابی شود.

۱۷ - در کدامیک از شرایط زیر، واکسن کارایی خود را در ممانعت از بیماری هرپس ویروس نشان داده است:

(A) عفونت اولیه هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱

(B) فعال‌سازی مجدد هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۲

(C) فعال‌سازی مجدد واریسلا زوستر

(D) عفونت اولیه سیتومگالوویروس

(E) فعال‌سازی مجدد ویروس اپستین - بار

۱۸ - هرپس سیمپلکس ویروس و سیتومگالوویروس خصوصیات مشترک زیادی دارند. کدامیک از ویژگی‌های زیر به احتمال کمتری مشترک هستند؟

(A) عامل مهم مرگ و میر در نوزادان

(B) ناراحتی‌های مادرزادی حاصله از عبور از جفت

(C) عامل مهم بیماری جدی در افراد دچار مهار ایمنی

(D) عفونت ناواضح یا ملایم

۱۹ - هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۱ (HSV-1) از هرپس سیمپلکس ویروس تیپ ۲ (HSV-2) به چند طریق مختلف متمایز می‌باشد. کدامیک از موارد زیر صحت کمتری دارد؟

(A) HSV-1 بیشتر در بالای ناف در مقایسه با HSV-2 ایجاد لزیون می‌کنند.

(B) عفونت با HSV-1 با هیچ نوع توموری در انسان ارتباط ندارد.

(C) آنتی‌سرم ضد HSV-1، HSV-1 را بسیار مؤثرتر از HSV-2 خنثی می‌نماید.

(D) گرچه HSV-1 ایجاد عودهای مکرر می‌کند، عفونت HSV-2 به ندرت عود می‌کند.

۲۰ - تمامی گفته‌های زیر دربارهٔ اپستین - بار ویروس صحیح است بجز:

(A) عفونت‌های زیادی [از آن] ملایم یا ناواضح است.

(B) هر چقدر عفونت اولیه در دوران زودتری از حیات کسب گردد، احتمال بیشتری وجود خواهد داشت که تصویر مرسوم‌تری از عفونت منونوکلئوز تظاهر یابد.

(C) لنفوسیت‌های آلوده شده به‌طور نهفته معمولاً پس از یک دوره عفونت حاد باقی می‌مانند.

(D) عفونت، به دوره‌های ثانویهٔ مونونوکلئوز عفونی ایمنی ارائه می‌کند.

پاسخ‌ها

۱- D	۲- A	۳- D	۴- B	۵- A
۶- E	۷- D	۸- A	۹- C	۱۰- C
۱۱- B	۱۲- B	۱۳- D	۱۴- A	۱۵- B
۱۶- B	۱۷- C	۱۸- B	۱۹- D	۲۰- B

فصل

۳۴

پاکس‌ویروس‌ها

پاکس‌ویروس‌ها بزرگترین و پیچیده‌ترین ویروس‌هایی هستند که انسان را آلوده می‌نمایند. این خانواده شامل گروهی از ویروس‌ها می‌باشد که از لحاظ مورفولوژی مشابهند و آنتی‌ژن نوکلئوپروتئینی مشترک دارند. مشخصه اغلب عفونت‌های پاکس‌ویروس‌ها بثورات پوستی است، ضایعات ناشی از برخی از اعضای این خانواده عمدتاً تکثیری هستند. ویروس واریولا که عامل آبله می‌باشد در این گروه قرار دارد و یکی از مشکلات عمده در تاریخ مکتوب است که بر انسان‌ها اثر داشته است.

اگرچه بیماری آبله (Smallpox) بعد از مبارزه وسیع سازمان بهداشت جهانی (WHO) در دنیا در سال ۱۹۸۰ ریشه‌کن گردید، اما خطر استفاده از آن به عنوان سلاح بیولوژیکی وجود دارد. ضمناً شناخت ویروس واکسینیا (که جهت واکسیناسیون آبله استفاده می‌گردید) و عوارض احتمالی ناشی از آن در انسان، و بمانند آن سایر بیماری‌های پاکس‌ویروس‌ها که ممکن است مشابه آبله بوده و باید از آن توسط ابزارهای آزمایشگاهی متمایز شوند، ضروری است. همچنین ویروس واکسینیا به عنوان حاملی جهت عرضه ژن‌های فعال ایمنی برای تهیه واکسن‌های ویروسی ضعیف شده برای بیماری‌های مختلف ویروسی در انسان و حیوانات اهلی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است.

جدول ۱-۳۴. خصوصیات مهم پاکس‌ویروس‌ها

ویریون: دارای ساختمان پیچیده، بیضی یا آجری‌شکل، اندازهٔ ۴۰۰-۳۰۰ طول × ۲۳۰ نانومتر عرض دارد؛ سطح خارجی ویریون شیارهایی دارد و حاوی هسته مرکزی و اجسام جانبی می‌باشد.
ترکیب: DNA (۳ درصد)، پروتئین (۹۰ درصد) و لیپید (۵ درصد)
ژنوم: DNA دورشته‌ای، خطی با اندازهٔ ۳۷۵kbp-۱۳۰، حلقه‌های انتهایی دارد. محتوای گوانین و سیتوزین ۴۰-۳۰ درصد به جز در مورد پاکس ویروس‌ها که ۶۳ درصد می‌باشد.
پروتئین‌ها: ویریون دارای بیش از ۱۰۰ پلی‌پپتید می‌باشد. چندین آنزیم از جمله سیستم ترانس‌کریپتاز در هسته مرکزی دارد.
پوشش: بازترکیبی ویریون مستلزم شکل‌گیری چندین غشا است.
تکثیر: در سیتوپلاسم انجام می‌گیرد.
خصوصیات دیگر:
بزرگترین و پیچیده‌ترین ویروس‌ها هستند و نسبت به غیرفعال شدن بسیار مقاومند.
پروتئین‌های ویروسی در فرار از سیستم دفاعی میزبان کمک می‌کند.
اولین بیماری ویروسی که در جهان ریشه‌کن گردید بیماری آبله می‌باشد.

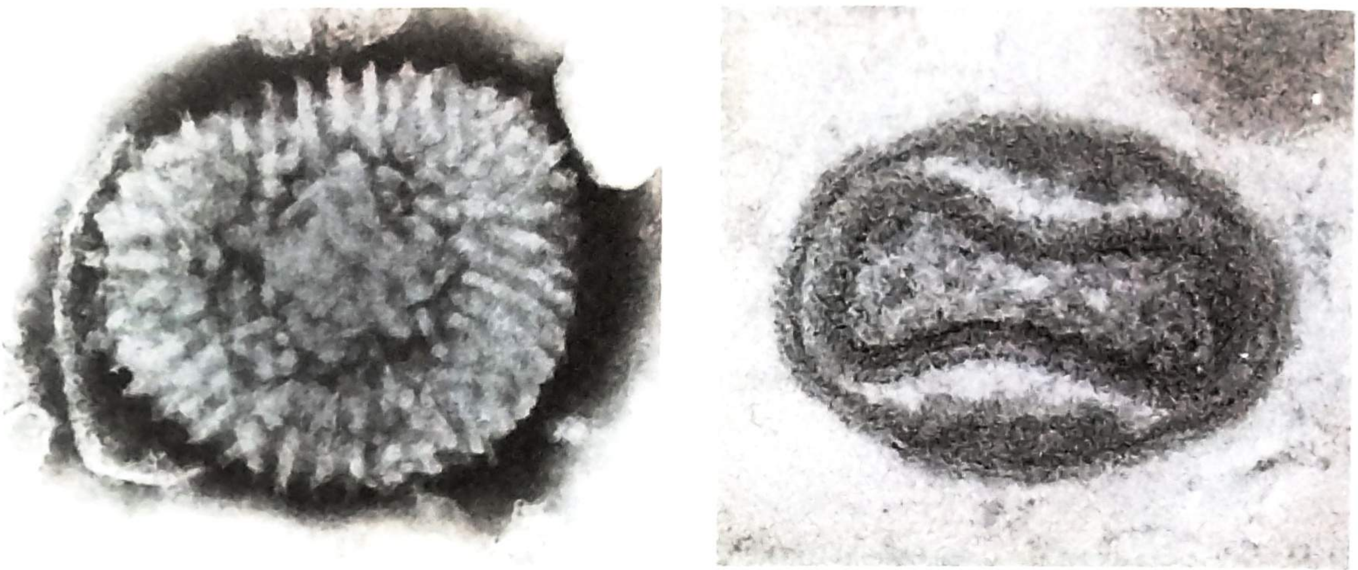
خصوصیات پاکس‌ویروس‌ها

در جدول ۱-۳۴ ویژگی‌های عمده پاکس‌ویروس‌ها ذکر شده است.

ساختمان و ترکیب

پاکس‌ویروس‌ها به اندازهٔ کافی بزرگ بوده و توسط میکروسکوپ نوری می‌توان آنها را به صورت ذرات بی‌شکل مشاهده کرد. با میکروسکوپ الکترونی به صورت ذرات آجری یا بیضی‌شکل به اندازهٔ ۲۳۰×۴۰۰-۳۰۰ نانومتر دیده می‌شوند. ساختمان این ویروس‌ها پیچیده بوده و تقارن بیست وجهی یا مارپیچی که در سایر ویروس‌ها دیده می‌شود را ندارد. سطح خارجی این ذرات ویروسی شیارهایی دارد. یک غشا خارجی لیپوپروتئینی، یا پوشش، هسته مرکزی و دو جسم به نام اجسام جانبی با عملکرد ناشناخته را دربر می‌گیرند (شکل ۱-۳۴).

هسته مرکزی حاوی ژنوم DNA خطی و دورشته‌ای بزرگ (۱۳۰-۳۷۵kbp) می‌باشد. در پاکس‌ویروس‌هایی مانند ویروس واکسینیا و واریولا توالی کامل ژنوم شناخته شده است. ژنوم



A B

شکل ۱-۳۴. تصویر میکروسکوپ الکترونی ویریون واکسینیا (ارتوپاکس ویروس) را نشان می‌دهد **A.** ذرات با رنگ‌آمیزی منفی، شیارها یا عناصر میله‌ای‌شکل که سطح ذرات را پوشانده است (۲۲۸۰۰۰×) نشان داده شده است. **B.** برش عرضی نازک از ویریون واکسینیا یک هسته مرکزی مقعرالطرفین، دو جسم جانبی و غشاء خارجی را نشان می‌دهد (۲۲۰,۰۰۰×).

ویروس واکسینیا، ۱۸۵ قالب خواندن باز (ORF) دارد. در DNA این ویروس‌ها توالی‌های تکراری معکوس انتهایی با طول متفاوت وجود دارد و در دو انتهای آنها رشته‌های DNA به صورت حلقه‌هایی به شکل سنجاق سر به یکدیگر متصل شده‌اند. نواحی تکراری معکوس که در انتهاها وجود دارد ممکن است حاوی مناطق کدکننده‌ای باشند؛ به همین دلیل در دو انتهای ژنوم این ویروس برخی از ژن‌ها قرار دارند. DNA این ویروس‌ها غنی از بازهای آدنین و تیمین است.

ترکیب شیمیایی پاکس‌ویروس‌ها شبیه باکتری‌ها است. ترکیب ویروس واکسینیا به طور عمده شامل پروتئین (۹۰ درصد)، لیپید (۵ درصد) و DNA (۳ درصد) می‌باشد. بیش از ۱۰۰ پلی‌پپتید ساختمانی نیز در ترکیب شیمیایی آن یافت شده است. برخی از پروتئین‌ها به صورت گلیکوزیله یا فسفوریله می‌باشند. در آنها لیپید به صورت کلسترول و فسفولیپید وجود دارد.

ویریون دارای چندین آنزیم از قبیل یک سیستم نسخه‌برداری است که می‌تواند mRNA ویروسی را سنتز، پلی‌آدنیله، Capدار و متیله نماید.

طبقه‌بندی

پاکس‌ویروس‌ها را براساس آنکه بتوانند میزبان مهره‌دار یا حشرات را آلوده کنند، به دو زیرخانواده تقسیم می‌کنند. پاکس‌ویروس‌های مهره‌داران به ۹ جنس تقسیم می‌شود، به طوری که مورفولوژی، نوع میزبان و ارتباط آنتی‌ژنی اعضای هر جنس مشابه هستند.

بیشتر پاکس‌ویروس‌هایی که در انسان بیماری ایجاد می‌کنند، در زیرگروه ارتوپاکس ویروس و پاراپاکس ویروس قرار دارند. همچنین چندین پاکس ویروس دیگر در جنس‌های یاتاپاکس ویروس و مولوسی پاکس ویروس قرار دارند (جدول ۲-۳۴).

میزبان‌های ارتوپاکس ویروس‌ها متعدد بوده و مهره‌داران مختلفی را آلوده می‌سازند. در این جنس ویروس‌های آبله موشی(1)، آبله شتری(2)، آبله گاوی(3)، آبله میمون(4)، واکسینیا، واریولا (عامل آبله(5)) قرار دارند. چهار ویروس آخر در انسان بیماریزا می‌باشند. فقط از نظر برخی جزئیات مورفولوژی ویروس واکسینیا از ویروس‌های واریولا و آبله گاوی متفاوت است. از نظر ساختمانی و نحوهٔ تکثیر این ویروس تیپ شاخص پاکس ویروس‌هاست. ویروس آبله میمون قادر به آلوده کردن جوندگان، میمون‌ها و انسان بوده و از نظر علایم بالینی با Smallpox ممکن است شبیه باشد.

1- Mousepox
2- Camelpox
3- Cowpox
4- Monkeypox
5- Smallpox

جدول ۲-۳۴. پاکس‌ویروس‌هایی که در انسان ایجاد بیماری می‌کنند

جنس	ویروس	میزبان اصلی	نوع بیماری
ارتوپاکس‌ویروس	واریولا	انسان	آبله (در حال حاضر ریشه‌کن گردیده است)
	آواکسینیا	انسان	ضایعات موضعی، برای تهیه واکسن آبله استفاده می‌شود
	آبله بوفالو	بوفالوی هندی	عفونت در انسان نادر است و ضایعات موضعی ایجاد می‌کند.
	آبله میمون	میمون	عفونت در انسان نادر است و بیماری سراسر بدن را درگیر می‌سازد.
	آبله گاوی	گاو	عفونت در انسان نادر است و زخم‌های موضعی ظاهر می‌شود
پاراپاکس‌ویروس	اورف (orf)	گوسفند	عفونت در انسان نادر است و ضایعات موضعی ایجاد می‌کند.
	آبله گاوی کاذب	گاو	
	استوماتیت پاپولار گاوی	گاو	
مولوسی‌پاکی‌ویروس	مولوسکوم کونتاجیوزوم	انسان	چندین ندول پوستی خوش‌خیم ایجاد می‌کند
یاتاپاکس ویروس	تاناپاکس	میمون	عفونت در انسان نادر و ضایعات موضعی می‌دهد
	یاباپاکس	میمون	عفونت در انسان بسیار نادر بوده و به صورت تصادفی ایجاد می‌شود و تومورهای پوستی موضعی ایجاد می‌کند



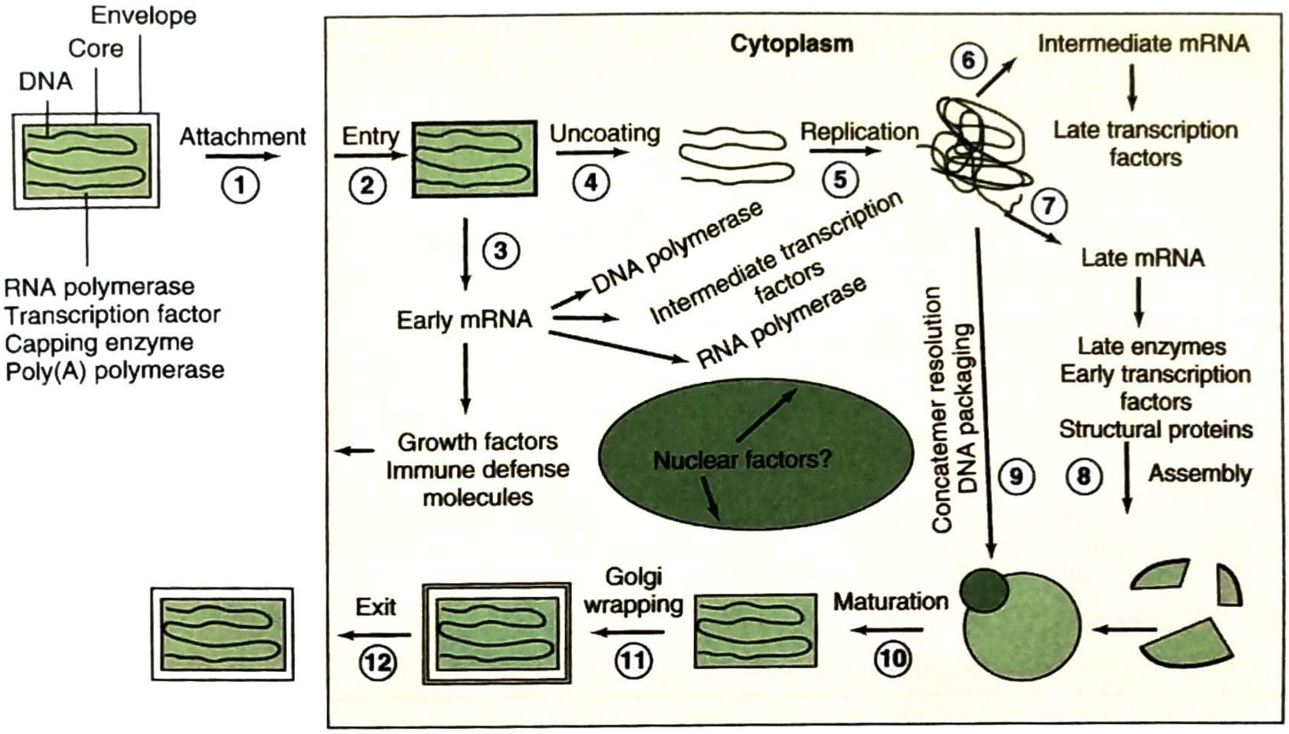
شکل ۲-۳۴. تصویر میکروسکوپ الکترونی ویروس Orf (پاراپاکس‌ویروس) را نشان می‌دهد. به طرح خطوط متقاطع سطح ویریون که اختصاصی ویروس است توجه کنید (×۲۰۰,۰۰۰).

میزبان‌های برخی از پاکس ویروس‌ها محدود بوده و تنها قادر به آلودگی خرگوش‌ها (مانند fibroma، myxoma) یا تنها پرندگان می‌باشند. سایر ویروس‌هایی که در این گروه وجود دارد به طور عمده گوسفند و بز (آبله گوسفند[۱]، آبله بز[۲]) یا گاو (آبله گاوی کاذب[۳] یا ندول‌های شیردوشان[۴]) را آلوده می‌کنند.

پاکس ویروس‌ها از نظر شکل کاملاً متمایز هستند. پاراپاکس ویروس‌ها در مقایسه با ارتوپاکس ویروس‌ها ذرات کوچکتری (۱۶۰×۲۶۰ نانومتر) هستند و در سطح خود خطوط متقاطعی دارند (شکل ۲-۳۴). ژنوم پاراپاکس ویروس‌ها کوچکتر بوده (حدود ۱۳۵ kbp) و محتویات سیتوزین و گوآنین آنها ۶۳ درصد است که نسبت به ارتوپاکس ویروس‌ها (۱۷۰-۲۵۰ kbp، محتوای گوانین و سیتوزین ۴۰-۳۰ درصد) بیشتر است.

تمامی پاکس ویروس‌های مهره‌داران در بخش مرکزی خود دارای یک آنتی‌ژن نوکلئوپروتئینی مشترک می‌باشند. واکنش متقاطع سرولوژی در بین ویروس‌های موجود در یک جنس دیده می‌شود، اما واکنش متقاطع بین ویروس‌های جنس‌های مختلف بسیار محدود است. به همین دلیل، ایمنی حاصل از ویروس واکسینیا علیه بیماری‌های حاصل از پاراپاکس ویروس و یا پاکس‌ویروس‌های دیگر حفاظت ایجاد نمی‌کند.

1- Sheeppox
2- Goatpox
3- Pseudocowpox
4- Milker's nodule



شکل ۳-۳۴. طرح چرخه تکثیر ویروس واکسینیا. تکثیر این DNA ویروس بزرگ در سیتوپلاسم سلول رخ می‌دهد. (۱) ذرات ویروسی به سلول‌ها متصل شده، (۲) با غشاء سلولی الحاق می‌گردند و coreهای ویروسی را به درون سیتوپلاسم رها می‌کنند. (۳) این coreها با استفاده از آنزیم‌های ویروسی و فاکتورهای نسخه‌برداری موجود در میان core، mRNA اولیه را تولید می‌نمایند؛ این mRNAها به پروتئین‌های ویروسی مختلف دارای فعالیت‌های همانندسازی ترجمه می‌شوند، (۴) این coreها پوشش خود را از دست داده و (۵) DNA ویروسی تکثیر می‌شود (۶و۷). ژن‌های حد واسط (intermediate) و تأخیری (late) نسخه‌برداری می‌کنند؛ محصولات شامل پروتئین‌های ساختاری ویروسی می‌باشند. بازترکیبی ویریون‌های عفونی بر روی ساختارهای غشایی رخ می‌دهد (۸-۱۰). (۱۱) پوشش‌ها (Envelops) در غشاء پلاسمایی و گلژی کسب گشته، منجر به (۱۲) رهاسازی ویریون‌های تازه‌ساز پوشش‌دار می‌گردند.

تکثیر پاکس‌ویروس

در شکل ۳-۳۴ چرخه تکثیر ویروس واکسینیا خلاصه شده است. در میان سایر ویروس‌های DNAدار، پاکس‌ویروس‌ها از این نظر منحصر به فرد هستند که تمام مراحل چرخهٔ تکثیرشان در سیتوپلاسم سلول آلوده شده انجام می‌شود. با وجود این، امکان دارد که عوامل هسته (سلول میزبان) در نسخه‌برداری و تجمع ویریون نقش داشته باشند. تفاوت آنها با ویروس‌های جانوری دیگر آن است که مرحلهٔ پوشش‌برداری به یک پروتئین کد شده ویروس که به تازگی ساخته شده است نیاز دارد.

الف) اتصال، نفوذ و پوشش‌برداری ویروس

ابتدا ذرات ویروس به سطح سلول متصل و سپس با غشای سلولی ادغام می‌گردند. درون واکوئل‌ها نیز ممکن است برخی از ذرات ظاهر شوند. بخش مرکزی (core) ویروس وارد سیتوپلاسم می‌گردد. چندین آنزیم در داخل پاکس‌ویروس‌ها وجود دارد که یکی از آنها به نام RNA پلی‌مراز ویروسی تقریباً نیمی از ژنوم را به صورت mRNA اولیه نسخه‌برداری می‌کند. در بخش مرکزی ویروس این mRNAها ترجمه می‌گردند و سپس وارد سیتوپلاسم می‌شوند. چون آنزیم‌های ضروری در بخش مرکزی ویروس قرار دارند، به همین دلیل مهارکننده‌های سنتز پروتئین نسخه‌برداری اولیه را متأثر نمی‌سازند. پروتئینی که در پوشش‌برداری در هسته مرکزی نقش دارد، یکی از ۵۰ پلی‌پپتیدی است که بلافاصله پس از آلودگی سلول با ویروس سنتز می‌شود. در مرحله دوم پوشش‌برداری معمولاً DNA ویروس از هسته مرکزی جدا می‌شود؛ این امر هم نیازمند ساخته‌شدن RNA و هم پروتئین است آغاز می‌کند. در این مرحله سنتز ماکرومولکول‌های میزبان متوقف می‌شود.

با استفاده از پاکس‌ویروس‌های فعال دیگر یا پاکس‌ویروس‌های غیرفعال شده توسط خردل نیتروژن (که DNA را غیرفعال می‌کند) می‌توان پاکس ویروس‌هایی را که

توسط حرارت غیرفعال شده‌اند را مجدداً فعال نمود. این فرآیند، **فعالیت مجدد غیرژنتیکی**[1] نامیده می‌شود و از طریق پروتئین عامل پوشش‌برداری انجام می‌شود. ویروس‌هایی که توسط حرارت غیرفعال شده‌اند، به تنهایی مرحله دوم پوشش‌برداری را نمی‌توانند انجام دهند، زیرا RNA پلی‌مراز به حرارت حساس است. احتمالاً ویروس غیرفعال شده توسط حرارت، الگو را فراهم می‌نماید و ویروس دوم آنزیم‌های مورد نیاز برای نسخه‌برداری را فراهم می‌کند. تمام انواع پاکس‌ویروس‌های مهره‌داران در توانایی فعال‌سازی مجدد پاکس‌ویروس‌های مهره‌داران دیگر از هر نوع را دارند.

ب) تکثیر DNA و سنتز پروتئین‌های ویروسی

آنزیم‌های مربوط به تکثیر DNA، مانند DNA پلی‌مراز و تیمیدین کیناز جزء اولین پروتئین‌هایی می‌باشند که پس از عفونت با ویروس واکسینیا تولید می‌گردند. این حقیقت که تکثیر DNA ویروس در سیتوپلاسم رخ می‌دهد، نشان می‌دهد که پاکس‌ویروس‌ها در سنتز برخی پروتئین‌های سلولی مورد نیاز جهت تکثیر نقش دارند. پس از رهایی DNA ویروس در مرحله دوم پوشش‌برداری، تکثیر DNA ویروس آغاز می‌شود. حدود ۲ تا ۶ ساعت پس از عفونت، این فرآیند در مناطق خاصی از سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود که در تصاویر میکروسکوپ الکترونی این مناطق به صورت اجسام انکلوزیونی یا به عبارت دیگر کارخانه‌های تولیدکنندهٔ ویروس مشاهده می‌شوند. تعداد اجسام انکلوزیونی که در هر سلول وجود دارند متناسب با میزان تکثیر ویروس است و نشان می‌دهد که هر ذره عفونی قادر است که یک کارخانهٔ تولیدکننده ویروس را به وجود آورد. نوترکیبی هم تیپ در سلول‌های آلوده به پاکس‌ویروس به میزان زیادی رخ می‌دهد. در عفونت‌های طبیعی این پدیده مشاهده می‌شود و به‌طور تجربی در ایجاد و ترسیم نقشه ژنتیکی جهش‌ها استفاده می‌گردد.

الگوی بیان ژن ویروسی، با شروع تکثیر DNA ویروس به میزان زیادی تغییر می‌کند. تولید برخی از پروتئین‌های اولیه متوقف می‌گردد. قبل از بیان ژن‌های تأخیری تعداد اندکی از ژن‌های حد واسط به طور موقت بیان می‌شوند. mRNA ویروسی تأخیری به میزان زیاد به پروتئین‌های ساختمانی و به میزان کمتری از پروتئین‌ها و آنزیم‌های ویروسی ترجمه می‌شود.

ج) کامل شدن

تجمع ذرات ویروسی یک فرآیند پیچیده است. در طی فرآیند جوانه‌زدن از سلول برخی از ذرات ویروسی آزاد می‌گردند؛ با وجود این بیشتر ذرات پاکس ویروسی در داخل سلول باقی می‌مانند. به‌ازای هرسلول حدود ۱۰،۰۰۰ ویروس تولید می‌شود. اینکه چگونه اجزای مختلف سیستم نسخه‌برداری در میان مرکز (core) ذرات ویروسی در حال بازترکیبی تلفیق می‌یابند، مشخص نمی‌باشد.

د) ژن‌های ویروسی تعدیل‌کنندهٔ میزبان

پلی‌پپتیدی که توسط ژن‌های اولیه ویروس واکسینیا کد می‌شود، مشابه فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) و فاکتور رشد ترانسفورم کنندهٔ آلفا (TGF-α) می‌باشد. فاکتورهای رشد شبیه فاکتور رشد اپیدرمی که توسط سلول‌های آلوده به ویروس تولید می‌گردد، در ایجاد ضایعات تکثیری ناشی از پاکس‌ویروس‌هایی نظیر ویروس Shope fibroma، Yaba tumor و مولوسکوم کونتاجیوزوم ممکن است نقش داشته باشد.

در پاکس ویروس‌ها ژن‌های متعددی وجود دارند که با ژن‌های پستانداران مشابهت داشته و پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که موجب مهار مکانیسم‌های دفاعی میزبان می‌گردد. گیرنده TNF، گیرندهٔ IFNγ، گیرندهٔ IL-1 و پروتئین متصل‌شونده به کمپلمان نمونه‌هایی از این پروتئین‌ها می‌باشند. این پروتئین‌های ویروسی تعدیل کنندهٔ میزبان، احتمالاً با کمپلمان و شبکه‌های سایتوکاین‌ها که در پاسخ ایمنی میزبان نقش دارند، مبارزه کرده و تکثیر و احتمالاً انتقال ویروس را میسر می‌سازند.

عفونت‌های پاکس ویروس در انسان‌ها: واکسینیا و واریولا

کنترل و ریشه‌کنی آبله

کنترل بیماری آبله قرن‌ها پیش با آلوده نمودن داوطلبانه افراد توسط انواع خفیف بیماری انجام می‌شد. این عمل که واریولاسیون (Variolation) نام دارد، خطرناک بود؛ اما موجب کاهش اثرات مرگبار اپیدمی‌های بزرگ گردید. به طوری که میزان مرگ و میر از ۲۵ درصد به ۱ درصد کاهش یافت. در سال ۱۷۹۸ ادوارد جنر واکسیناسیون با ویروس زنده آبله گاوی را ارائه نمود.

سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۶۷، مبارزه جهانی علیه ریشه‌کنی بیماری آبله را شروع کرد. خصوصیات اپیدمیولوژی این بیماری، ریشه‌کنی قطعی آن را ممکن ساخته است. بیماری آبله در آن هنگام در ۳۳ کشور آندمی بود و سالانه ۱۰ تا ۱۵ میلیون

1- Nongenetic reactivation

نفر به این بیماری مبتلا می‌شدند. در سال ۱۹۷۵ آخرین مورد این بیماری در آسیا در بنگلادش گزارش شد و در سال ۱۹۷۷ آخرین فرد بیمار در سومالی شناسایی گردید. در سال ۱۹۸۰ ریشه‌کنی بیماری آبله رسماً اعلام گردید. دلایل عمده ریشه‌کنی موفق این بیماری عبارتند از: وجود یک سروتیپ منفرد از ویروس؛ اغلب عفونت‌ها دارای علائم بالینی هستند؛ واکسن آن به سهولت تهیه و پایدار و بی‌خطر بود؛ ضمناً این واکسن در افرادی که در معرض خطر بودند به سهولت تجویز می‌شد و به واکسیناسیون تمام افراد جامعه نیازی نبود. موارد آبله پیگیری می‌شدند و افرادی که با بیمار تماس داشتند و یا در نواحی نزدیک و در دسترس بودند واکسینه می‌شدند.

در مورد انتقال آبله در سطح جهان هیچ مدرک و شواهدی وجود ندارد. با وجود این، سازمان بهداشت جهانی طی سال‌های ۱۹۷۹ تا ۱۹۸۴ احتمال وجود ۱۷۳ مورد بیماری آبله را گزارش نموده است. البته به نظر می‌رسد که بیماری‌های مذکور آبله نبوده و اکثر آنها آبله مرغان یا بیماری‌های دیگری با علائم بثورات پوستی بودند. با این حال، حتی یک مورد مشکوک به بیماری آبله فوریت بهداشت عمومی محسوب می‌شود و باید به سرعت توسط ارزیابی بالینی، جمع‌آوری نمونه‌های آزمایشگاهی برای تشخیص، و قرنطینه‌سازی مورد بررسی قرار گیرد.

حضور مخزن‌های ویروسی Smallpox بیماریزا در آزمایشگاه مورد دغدغه است چرا که خطر عفونت آزمایشگاهی و در پی آن گسترش به جامعه وجود دارد. مخازن وریولا ویروس طی پیشنهادات صورت گرفته در تمامی آزمایشگاه‌ها بجز مراکز همکاری WHO (یک عدد در آتلانتا و یک عدد در مسکو) که کارهای تحقیقاتی و تشخیصی بر روی پاکس‌ویروس‌های مرتبط با وریولا انجام می‌دهند، از بین رفته است. به هر حال در سال ۱۹۹۰، مشخص شد که مرکز Soviet Union از ویروس Smallpox در برنامه‌های جنگ بیولوژیک استفاده کرده است. اینکه امروزه چند کشور این ویروس را دارند مشخص نمی‌باشد. ویروس Smallpox به نظر می‌رسد که یک عامل قوی بیوتروریسم باشد. امروزه به خاطر ریشه‌کنی جهانی ویروس وریولا و پیرو آن قطع برنامه‌های واکسیناسیون، جوامع ایمنی کم یا فاقد ایمنی علیه Smallpox هستند و از اینرو بسیار به عفونت با ویروس Smallpox حساس هستند.

محققین می‌توانند بخشی از ژنوم ویروس آبله را از مراکز همکار، ولی نه ژنوم کامل، دریافت کنند. انتشار، ساخت، و دست‌ورزی DNA ویروس وریولا توسط راهنماهای سازمان بهداشت جهانی مدیریت شده است.

مقایسه ویروس‌های واریولا و واکسینیا

ویروس واکسینیا مورد استفاده در تهیه واکسن آبله گونه خاصی از ارتوپاکس‌ویروس است. با استفاده از آندونوکلئازهای محدودکننده نقشه ژنوم این ویروس تهیه شده است و مشخص شده که ژنوم این ویروس با ویروس آبله گاوی متفاوت است. مدتی پس از آنکه جنر از ویروس آبله گاوی [جهت تهیه واکسن آبله] استفاده نمود. این سویهٔ واکسنی به عنوان واکسینا ویروس شناخته شد. ویروس واکسینیا یک فرآورده ژنتیکی نوترکیب است که با پاساژ مکرر سلولی ویروس آبله گاوی یا واریولا حاصل شده و یا بقایای گونه‌ای از ویروس است که نسل آن منقرض شده است.

ویروس واریولا محدودهٔ میزبانی کمی داشته (فقط انسان و میمون)، اما ویروس واکسینیا میزبان‌های متعددی مانند خرگوش و موش دارد. برخی از گونه‌های ویروس واکسینیا قادرند بیماری شدیدی در خرگوش آزمایشگاهی ایجاد نمایند که آبله خرگوشی نام دارد. ویروس واکسینیا همچنین قادر است گاو و بوفالوی هندی را آلوده نماید و بیماری در بوفالوها (Buffalopox) در هند دیده می‌شود. ویروس واریولا و واکسینیا قادرند در غشاء کوریوآلانتوئیک جنین ۱۲-۱۰ روزه به خوبی تکثیر و پوک‌های خاصی را ایجاد نمایند اما پوک‌های ویروس واریولا کوچکتر است. هر دو ویروس قادر به رشد و تکثیر در کشت‌های مختلف سلولی پستانداران و پرندگان می‌باشند.

ویروس واریولا (۱۸۶kb) و ویروس واکسینیا (۱۹۲kb) از نظر توالی‌های نوکلئوتیدی شباهت دارند، اما بیشترین تفاوت در نواحی انتهایی ژنوم دیده می‌شود. از ۱۸۷ پروتئین موجود در دو ویروس توالی ۱۵۰ پروتئین آنها شباهت زیادی به همدیگر دارند و فقط ۳۷ پروتئین باقیماندهٔ آنها با یکدیگر تفاوت دارند. این پروتئین‌ها، اختصاصی واریولا بوده و احتمالاً در بیماریزایی ویروس نقش دارند. توالی این پروتئین‌ها منشأ ویروس واریولا و همچنین محدودیت اجباری میزبان انسانی و یا قدرت بیماریزایی اختصاصی این ویروس را مشخص نمی‌کند.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی بیماری آبله

اگرچه بیماری آبله ریشه‌کن گردیده است، اما پاتوژنز این بیماری برای شناخت سایر بیماری‌های پاکس‌ویروسی مفید می‌باشد.

ویروس آبله از طریق مخاط مجاری تنفسی فوقانی وارد بدن می‌گردد. وقایع زیر بعد از ورود ویروس به بدن رخ می‌دهد: ۱) تکثیر اولیه ویروس در بافت‌های لنفوئیدی انجام می‌گیرد. ۲) معمولاً همراه با عفونت سلول‌های رتیکولوآندوتلیال ویرمی گذرا در سراسر بدن رخ می‌دهد. ۳) مرحله ثانویه تکثیر در آن

سلول‌ها اتفاق می‌افتد. ۴) تکثیر ویروس در این سلول‌ها به ویرمی ثانویه شدیدتر و افزایش تعداد ویروس‌ها منجر می‌شود و ۵) موجب بروز علایم بالینی بیماری می‌گردد.

احتمال سرایت بیماری در مرحله قبل از ظهور بثورات پوستی، پایین می‌باشد. ضایعات دهانی در روزهای ششم تا نهم زخمی شده و ویروس از آنها دفع می‌گردد. بنابراین ویروس‌های عفونی در اوایل بیماری در ضایعات دهان و مجرای تنفسی فوقانی وجود داشته و در نهایت به علت پاره‌شدن پوستول‌ها، ویروس‌ها به محیط اطراف بیمار منتشر می‌گردند.

تکثیر لایه سلول‌های خاردار و انکلوزیون‌های درون سیتوپلاسمی در بررسی هیستولوژی پوست مشاهده شده‌اند. سلول‌هایی که در حال تکثیر می‌باشند تعداد زیادی انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی دارند. ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای مشاهده می‌شود که به ویژه در اطراف عروق درمی پوست می‌باشند. سلول‌های اپی‌تلیال متسع شده و به صورت بالونی‌شکل تخریب می‌گردند. واکوئل‌های موجود در سیتوپلاسم حجیم می‌شوند. غشای سلولی پاره شده و به هم می‌ریزد و با سلول‌های مجاور که به همین شکل درگیر شده‌اند، ادغام شده و وزیکول ایجاد می‌کنند. وزیکول‌ها حجیم شده و از ذرات بافتی و گلبول‌های سفید پر می‌شوند. در بیماری آبله و واکسینیا تمام لایه‌های پوست درگیر شده و در پوست نکروز ایجاد می‌شود. بنابراین پس از عفونت واریولا، زخم (اسکار) باقی می‌ماند. تغییرات هیستولوژی مشابهی در عفونت با ویروس واکسینیا مشاهده می‌شود. در حالت عادی، ویروس واکسینیا فقط در محل تلقیح، ضایعات پوستولار موضعی ایجاد می‌کند.

یافته‌های بالینی

دورهٔ کمون بیماری آبله ۱۴-۱۰ روز است. بیماری معمولاً به‌طور ناگهانی شروع می‌شود. تب و بی‌قراری حدود ۱ تا ۵ روز قبل از ظهور بثورات پوستی، ایجاد می‌شود که با ماکول، پاپول، وزیکول و متعاقب آن پوستول همراه است. سپس این پوسته خشک شده (Crust) در مدت ۲ هفته بعد از ظهور اولین ضایعه پوستی از پوست جدا شده و به رنگ صورتی باقی می‌ماند که به تدریج کم‌رنگ می‌شود. در تمام مناطق درگیر، ضایعات معمولاً در یک مرحله از تکامل می‌باشند (برخلاف آبله مرغان). ۲۴ ساعت پس از بروز بثورات پوستی تب کاهش می‌یابد.

یک کارت تشخیص آبله که توسط سازمان بهداشت جهانی تهیه شده، چگونگی توزیع راش و بثورات مشخص آبله را نشان می‌دهد (شکل ۴-۳۴). ضایعات به تعداد زیاد بر روی صورت و به تعداد کمتر روی تنه مشاهده می‌شوند. بثورات پوستی، در موارد شدید بیماری به صورت خونریزی دهنده ظاهر می‌شوند. میزان مرگ و میر ۴۰-۵ درصد متغیر است. میزان مرگ و میر در مورد سویهٔ مینور آبله که کمتر مرسوم و غیرحادتر (که آن نیز ریشه‌کن شده است) است، یا در افراد واکسینه شده، کمتر از یک درصد می‌باشد.

ایمنی

ویروس‌هایی که جنس ارتوپاکس ویروس قرار دارند از نظر آنتی‌ژنی با هم مرتبط بوده و از لحاظ سرولوژی نمی‌توان به سهولت آنها را از هم افتراق داد. عفونت با اعضای این جنس، ایمنی در برابر سایر اعضای این گروه ایجاد می‌کند.

افراد زنده مانده از یک ابتلا به آبله به طور کامل علیه این بیماری ایمن می‌گردند. واکسیناسیون با ویروس واکسینیا ایمنی علیه ویروس آبله به مدت ۵ سال یا بیشتر ایجاد می‌کند. برای بهبودی از عفونت اولیه پاکس‌ویروس وجود آنتی‌بادی به تنهایی کافی نیست. طی چند روز بعد از شروع بیماری آبله آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در میزبان انسانی تولید می‌شود که در ممانعت از پیشرفت ضایعات نقش ندارند؛ به طوری که بیماران با وجود تیتر بالای آنتی‌بادی ممکن است در مرحله پوستولار جان خود را از دست دهند. ایمنی سلولی نقش مهم‌تری نسبت به آنتی‌بادی‌ها دارد. بیماران مبتلا به هیپوگاماگلوبولینمی در خون با وجود اینکه فاقد آنتی‌بادی هستند زمانی که واکسینه می‌گردند معمولاً به طور طبیعی واکنش نشان می‌دهند و ایمن می‌شوند. بیماران دچار نقص ایمنی سلولی و پاسخ آنتی‌بادی بعد از واکسیناسیون، معمولاً به بیماری پیشرونده کشنده‌ای مبتلا می‌شوند.

تولید اینترفرون (به فصل ۳۰ مراجعه شود) احتمالاً از دیگر مکانیسم‌های ایمنی می‌باشد. حیوانات بدون آنتی‌بادی قابل تشخیص یا ازدیاد حساسیت تأخیری، از عفونت واکسنیا به همان سرعت حیوانات کنترل درمان نشده بهبود می‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

به منظور تأیید تشخیص آبله تست‌های متعددی در دسترس است. با این که بیماری در حال حاظر ریشه‌کن شده است، اما تشخیص موارد مشابه آبله از اهمیت زیادی برخوردار است. این تست‌ها براساس بررسی مستقیم میکروسکوپی مواد حاصل از ضایعات پوستی، جداسازی ویروس، شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروس در ضایعات و شناسایی آنتی‌بادی‌ها در خون که نسبت به بقیه اهمیت کمتری دارد، میسر می‌باشد.



شکل ۴-۳۴. بثورات آبله. یک کارت تشخیصی آبله که توسط سازمان بهداشت جهانی تهیه و در آن نوع و نحوهٔ انتشار بثورات آبله را در یک کودک واکسینه نشده نشان می‌دهد.

الف) جداسازی و تشخیص ویروس

ضایعات پوستی، برای جداسازی ویروس نمونه‌های انتخابی هستند. پاکس‌ویروس‌ها پایدارند و در نمونه‌ها، حتی در صورتی که در یخچال هم نگهداری نشوند، هفته‌ها زنده می‌مانند.

آزمون‌های PCR که اختصاصی پاکس ویروس‌های مختلف می‌باشند، روش‌های اولیه و مقدماتی در دسترس جهت اهداف تشخیص و تعیین هویت، عموماً در آزمایشگاه‌های بهداشت محیط، هستند.

جهت شناسایی سریع ذرات ویروس طی حدود یک ساعت بررسی مستقیم مواد حاصل از بیمار توسط میکروسکوپ الکترونی به کار می‌رود (حدود ۱ ساعت) و به سهولت عفونت پاکس‌ویروس را از آبله مرغان افتراق می‌دهد. ارتوپاکس ویروس‌ها از نظر شکل و اندازه مشابه بوده و به وسیله میکروسکوپ الکترونی از یکدیگر قابل افتراق نمی‌باشند. اما از تاناپاکس ویروس‌ها و پاراپاکس ویروس‌ها به سهولت قابل تمایز می‌باشند.

آنتی‌ژن ویروسی توسط ایمونوهیستوشیمی در بافت و در مواد جمع‌آوری شده از ضایعات پوستی قابل شناسایی می‌باشد. بیشتر آنتی‌ژن‌ها واکنش متقاطع داشته و ارتوپاکس ویروس‌ها را به عنوان یک گروه شناسایی می‌کنند. استفاده از PCR یا هضم با آنزیم‌های محدودالاثر DNA ویروس و یا تجزیه پلی‌پپتیدها در سلول‌های آلوده به پاکس ویروس می‌توانند واریولا، واکسینا و آبله میمون و آبله گاو را از هم تفکیک نمایند. بیماری‌های مشابه آبله باید شناسایی شوند تا معلوم شود که واریولا ریشه‌کن شده است و مجدداً ظاهر نشده است.

برای جداسازی ویروس می‌توان از کشت سلولی نیز استفاده نمود، گرچه کشت ویروس آبله فقط در تجهیزات ایمنی زیستی سطح ۴ مبادرت به انجام می‌شود. بر روی این محیط‌های کشت سلولی ارتوپاکس ویروس‌ها به خوبی رشد می‌کنند؛ رشد پاراپاکس‌ویروس‌ها و تاناپاکس ویروس بر روی این محیط‌ها کند می‌باشد و تاکنون ویروس کونتاجیوزوم در کشت‌های سلولی قادر به کشت نمی‌باشد.

با تلقیح مایع وزیکول به درون غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه معمولاً ویروس ایزوله می‌گردد. این تست قابل اعتمادترین روش آزمایشگاهی است. این راه ساده‌ترین روش جهت تشخیص آبله از بیماری منتشر واکسینیا می‌باشد، زیرا ضایعات ایجاد شده بر روی غشاء توسط این دو ویروس متفاوت می‌باشند. پوک‌های (دانه‌های) واکسینیا طی ۲ تا ۳ روز ظاهر می‌گردند. این پوک‌ها بزرگ بوده و مراکز نکروتیک دارند، در صورتی که پوک‌های واریولا کوچکتر می‌باشند. ضایعات خونریزی دهنده مشخص توسط ویروس آبله گاوی و آبله میمون ایجاد می‌گردد. پاراپاکس ویروس‌ها، ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم و تاناپاکس ویروس بر روی غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه قادر به تکثیر نمی‌باشند.

ب) سرولوژی

به منظور تأیید تشخیص عفونت پاکس ویروس می‌توان از آزمایشات بررسی آنتی‌بادی استفاده نمود. بعد از اولین هفته بیماری، آنتی‌بادی‌ها ظاهر شده و با تست‌های مهار هماگلوتیناسیون، نوترالیزاسیون، ELISA و رادیوایمونواسی یا ایمونوفلورسانس می‌توان مشاهده نمود. هیچ یک از این تست‌ها قادر به تمایز ارتوپاکس ویروس‌ها از هم نمی‌باشند.

درمان

درمان آبله در درجه اول به صورت حمایتی است. ایمونوگلوبولین واکسینا فاقد توان حفظ بقاء برای بیماری استقرار یافته می‌باشد.

متی‌سازون تا حدی علیه پاکس‌ویروس‌ها مؤثر است و برای پیشگیری مفید می‌باشد، اما برای درمان عفونت ایجاد شده مورد استفاده نمی‌باشد. سیدوفوویر، که یک آنالوگ نوکلئوتیدی است، در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و بالین (in vivo) بر فعالیت پاکس‌ویروس‌ها مؤثر می‌باشد.

این دارو در درمان عفونت‌های مولوسکوم کونتاژیازوم و ویروس orf استفاده شده است.

اپیدمیولوژی

بیماری آبله معمولاً از طریق تماس با بیماران انتقال می‌یابد. این بیماری بسیار مسری است. ویروس آبله درمحیط خارج سلولی پایدار است اما مسیر تنفسی بیشترین راه انتقال است. ویروس‌های موجود در ضایعات پوستی خشک شده که بر روی لباس و سایر وسایل می‌باشند زنده مانده و موجب عفونت می‌شوند؛ این ویژگی به ندرت در سلاح‌های بیولوژیک اولیه مورد استفاده قرار گرفته است.

بیماران در نخستین هفته بثورات، هنگامی که تب شروع شده است، بسیار مسری هستند. قطرات تنفسی زودتر از ضایعات پوستی بیماریزا می‌باشند.

در ریشه‌کنی قطعی بیماری آبله خصوصیات اپیدمیولوژی زیر مؤثر بوده‌اند: این ویروس مخزن غیرانسانی ندارد، فقط یک سروتیپ پایدار از نظر آنتی‌ژنی دارد، واکسن مؤثری علیه آن وجود دارد، عفونت‌های بدون علایم رخ نمی‌دهد، ناقلین مزمن و بدون علامت مشاهده نشده است. از آنجایی که ویروس، از ضایعات دهان و حلق و ضایعات پوستی به محیط منتشر می‌گردد، بیمارانی که شدت عفونت در آنها بالا و انتقال بیماری قطعی است به حدی بیمار می‌شوند که به سرعت توجه کادر پزشکی را به خود معطوف می‌کنند. تماس مستقیم مورد نیاز برای انتشار مؤثر بیماری معمولاً برای شناسایی آسان تماس‌های یک بیمار استفاده می‌گردد به گونه‌ای که ارزیابی‌های اختصاصی و ویژهٔ کنترلی باید صورت پذیرد تا چرخهٔ انتقال از بین برود.

در ریشه‌کنی موفق بیماری آبله سازمان بهداشت جهانی از برنامه مراقبتی و حفاظتی گسترده‌ای استفاده نموده است. در این برنامه تلاش بر آن بود که منابع انتشار بیماری مشخص شده و تمامی موارد مشکوک، مورد شناسایی و سپس واکسینه گردند.

واکسیناسیون با واکسینیا

از ضایعات وزیکولی (لنف) ایجاد شده در پوست گاو یا گوسفند به منظور تهیه ویروس واکسینیا برای واکسیناسیون استفاده می‌گردد، همچنین با کشت ویروس در تخم‌مرغ جنین‌دار می‌توان آن را تهیه نمود. سپس با افزودن ۴۰ درصد گلیسرول پایداری ویروس تأمین و با افزودن ۰/۴ درصد فنل، باکتری موجود در آن تخریب می‌گردد. طبق استاندارد سازمان بهداشت جهانی در هر میلی‌لیتر از واکسن آبله نباید بیش از $۱۰^۸$ کلنی تشکیل شود. واکسن جدید زندهٔ واکسینای تولیدی در کشت سلولی در سال ۲۰۰۷ در ایالات متحده مورد پذیرش قرار گرفت. واکسن واکسینا حاوی ویروس آبله (واریولا) نمی‌باشد.

واکسیناسیون با ویروس آبله با یک ریسک قطعی همراه است. در ایالت متحده، ریسک مرگ از کلیهٔ عوارض، ۱ در میلیون برای واکسیناسیون دفعهٔ اول، و ۰/۶ برای واکسیناسیون مجدد است. برای کودکان کمتر از ۱ سال، ریسک مرگ ۵ در میلیون از واکسیناسیون سری اول می‌باشد. در ارتباط با نقص ایمنی، مهار ایمنی، بدخیمی، و بارداری عوارض شدید واکسیناسیون رخ می‌دهند (شکل ۵-۳۴). این شرایط جزء موارد منع جهت مصرف واکسن واکسینیا هستند، همچنین اگزما، آلرژی به یک جزء

واکسن، و زندگی در خانواده‌هایی که برخی از اعضای آن منع مصرف واکسن دارند، در این گروه از محدودیت مصرف قرار دارند.

با موفقیت در ریشه‌کنی آبله، واکسیناسیون دیگر توصیه نمی‌شود. از سال ۱۹۷۱ در آمریکا واکسیناسیون معمول کودکان جهت بیماری آبله متوقف گردید.

ویروس واکسینا در تحقیق مورد استفاده قرار می‌گیرد و منجر به عفونت‌های کسب شده از آزمایشگاه شده است. اخیراً توصیه شده که کارکنان آزمایشگاهی که با کشت‌ها یا حیوانات آلوده به واکسینا یا سایر ارتوپاکس ویروس‌هایی که انسان را آلوده می‌کنند، سر و کار دارند باید حداقل هر ۱۰ سال واکسینه گردند. نگرانی‌هایی که امروزه در خصوص حملات تروریستی با ویروس آبله وجود دارد، موجب گردید که مصرف واکسن آبله محدود به کارکنان نظامی و متصدیان مراقبت‌های اضطراری سلامت گردد.



شکل ۵-۳۴. اگزما واکسیناتوم در کودکی دچار اگزما. بیماری به دنبال تماس با عضوی از خانواده که جدیداً واکسینه شده است، ایجاد می‌شود.

عفونت‌های آبله میمون (Monkeypox infection)

ویروس آبله میمون یک گونه از ارتوپاکس ویروس‌ها می‌باشد. اولین بار در سال ۱۹۵۸ در میمون‌های اسیر این بیماری شناخته شد. در اوایل سال ۱۹۷۰ عفونت‌های انسانی ناشی از این ویروس پس از ریشه‌کنی آبله پس از ریشه‌کنی آبله در غرب و مرکز آفریقا از این نواحی شناسایی گردید.

این بیماری، نادر بوده و بین انسان و حیوان مشترک (زئونوز) است و فقط در دهکده‌ای دور در جنگل‌های بارانی گرمسیر به خصوص جمهوری دموکراتیک کنگو مشاهده می‌شود و انتقال آن به انسان احتمالاً در اثر تماس مستقیم با حیوانات وحشی کشته شده جهت فراهم نمودن پوست و غذا می‌باشد. سنجاب ممکن است میزبان اصلی این بیماری باشد. جوندگان نیز ممکن است به این بیماری آلوده گردند.

تظاهرات بالینی بیماری آبله میمون مشابه با علایم بیماری آبله است، ولی حدت کمتری دارد. برخی از بیماران لنفادنوپاتی تیپیک مشاهده می‌شود که در بیماری آبله و آبله مرغان این ویژگی مشاهده نمی‌گردد.

عوارض جانبی این بیماری شایع و غالباً شدید هستند و به صورت اختلالات ریوی و عفونت ثانویه باکتریایی بروز می‌کند. میزان مرگ و میر در بیماران واکسینه نشده می‌تواند به ۱۰ درصد برسد. بیمارانی که ویروس واکسینا را به صورت واکسن دریافت نموده‌اند، علیه آبله میمون محافظت شده یا شدت بیماری کاهش می‌یابد. از زمان توقف واکسیناسیون آبله، تعداد موارد آبلهٔ میمونی در انسان به میزان زیادی در آفریقای حاره در حال افزایش می‌باشد.

در انسان عفونت آبله میمون به سهولت از فردی به فرد دیگر انتقال نمی‌یابد. تخمین می‌زنند که حدود ۱۵ درصد از بیماران، بر اثر تماس‌های خانوادگی بیماری را کسب می‌کنند. با وجود این، شیوع این عفونت در سال ۱۹۹۶ و ۱۹۹۷ در زئیر نشان داد که انتقال فرد به فرد با سهولت بیشتری انجام می‌شود.

نخستین شیوع آبله میمون در سال ۲۰۰۳ در نیمکرهٔ غربی در آمریکا اتفاق افتاد. بیش از ۸۰ مورد عفونت انسانی (هیچ‌کدام جان خود را از دست ندادند) عمدتاً در ایالت‌های میانی غربی شناسایی شد. مخزن عفونت، فروشگاه حیوانات خانگی در ایلی‌نویز بود که موش‌های وارد شده از آفریقا آلوده بوده و ویروس را به سگ‌های مزرعه انتقال داده بودند و آنها نیز به نوبه خود سبب آلودگی انسان گردیدند. محتمل است که این جدایهٔ ویروس آبلهٔ میمونی، یک ویروس تخفیف حدت یافتهٔ طبیعی از آفریقای غربی باشد که در انسان نسبت به جدایه‌های آفریقای مرکزی بیماری‌زایی کمتری دارد.

عفونت‌های آبله گاوی (Cowpox infection)

این ویروس عضوی از ارتوپاکس ویروس‌ها است. در گاوها این بیماری نسبت به آبلهٔ سایر حیوانات خفیف‌تر است و ضایعات

ناشی از آن محدود به پستان و نوک آن می‌باشد (شکل ۶A-۳۴). انسان در اثر تماس مستقیم و در هنگام شیردوشی آلوده می‌شود و ضایعات معمولاً به دست‌ها محدود می‌گردد (شکل ۶D-۳۴). افرادی که با ویروس واکسینیا واکسینه نشده‌اند، بیماری شدیدتری نشان می‌دهند.

از لحاظ ایمونولوژیکی و نوع میزبان ویروس آبله گاوی با ویروس واکسینیا مشابهت دارد. این ویروس همچنین از نظر ایمونولوژیک با ویروس وریولا بسیار قرابت دارد. ادوارد جنر مشاهده نمود افرادی که به آبله گاوی مبتلا شده‌اند، نسبت به ابتلا به آبله مصونیت می‌یابند. ویروس آبله گاوی را از طریق خصوصیاتی که دارد از ویروس واکسینیا می‌توان شناسایی نمود. این ویروس بر روی غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه ضایعات عمیق خونریزی دهنده و قرمز رنگی ایجاد می‌کند.

مخزن طبیعی آبله گاوی احتمالاً نوعی جونده است و میزبان‌های تصادفی آن گاو و انسان می‌باشند. گربه‌های خانگی نیز نسبت به آلودگی با ویروس آبله گاوی حساس هستند. در انگلستان بیش از ۵۰ مورد از این بیماری در انواع مختلفی از گربه‌ها گزارش شده است، اما تصور بر این است که انتقال بیماری از گربه به انسان شایع نیست. اگرچه در گاوها و افرادی که در تماس با گاوها می‌باشند، گاهی این بیماری مشاهده می‌شود؛ اما در گاوها به صورت اپیدمی وجود ندارد. در گربه‌ها بیماری آبله گاوی به صورت تک‌گیر اتفاق می‌افتد و انتقال آن احتمالاً توسط جونده وحشی کوچک انجام می‌گیرد. علائم موارد انسانی عفونت شامل: ضایعات پوستی خونریزی دهنده، تب و ضعف عمومی می‌باشد. ممکن است حتی بدون هیچ‌گونه تماس شناخته شده‌ای با حیوانات نیز این بیماری رخ دهد و احتمال دارد که تشخیص داده نشود. هیچ درمانی برای آن وجود ندارد.

عفونت‌های آبله بوفالو (گاو وحشی)
(Buffalopox Infection)

ویروس آبله بوفالو از ویروس واکسینیا به دست آمده است و در بوفالوی هندی در هندوستان از زمانی که واکسیناسیون آبله متوقف شده، باقی مانده است. در بوفالو و گاهی در گاو نمی‌توان این بیماری را از بیماری آبله گاوی تمایز داد. آبله بوفالو ممکن است به انسان انتقال یابد و ضایعات آبله‌ای به صورت موضعی ایجاد نماید. همچنین احتمال دارد که از فردی به فرد دیگر نیز انتقال یابد.

عفونت‌های ویروس او - آر - اف
(ORF virus infections)

ویروس اورف در خانواده پاراپاکس‌ویروس قرار دارد. این ویروس در سراسر جهان باعث بیماری در گوسفند و بز می‌شود (شکل ۶C-۳۴). به این بیماری درماتیت پوستولی مسری یا زخم دهان (Sore mouth) نیز می‌گویند.

انتقال این ویروس از طریق تماس مستقیم با حیوانات آلوده صورت می‌گیرد. نوعی بیماری شغلی است و در افرادی که با گوسفند سر و کار دارند به صورت ضایعه‌ای بر روی دست، انگشت یا بازو مشاهده شده است (شکل ۶F-۳۴). ضایعات ناشی از این ویروس به صورت ندول‌های بزرگ، دردناک به همراه التهاب پوست اطراف ظاهر می‌شود. این عفونت به ندرت در سراسر بدن پخش می‌گردد و بهبودی این ضایعات بعد از چند هفته رخ می‌دهد.

میکروسکوپ الکترونی می‌تواند یک عفونت پاراپاکس ویروسی را تأیید نماید، ولی تنها PCR می‌تواند به‌طور قطعی یک پاراپاکس ویروس را به عنوان ویروس orf تعیین هویت نماید.

مولوسکوم کونتاجیوزوم
(Molluscum contagiosum)

ضایعات این بیماری به صورت تومورهای خوش‌خیم اپیدرمی است که فقط در انسان مشاهده می‌شود؛ اما شواهدی از وجود یک ویروس مشابه در اسب‌ها نیز وجود دارد. ویروس عامل این بیماری تنها عضو جنس مولوسی پاکس‌ویروس است.

انتقال این ویروس به حیوانات صورت نمی‌گیرد و در محیط‌های کشت سلولی قادر به رشد نمی‌باشد. در مواد حاصل از ضایعات انسانی توسط میکروسکوپ الکترونی می‌توان ویروس را مورد بررسی قرار داد. ویروس خالص، بیضی یا آجری‌شکل و به اندازهٔ ۳۳۰×۲۳۰ نانومتر است و مشابه ویروس واکسینیا می‌باشد. واکنش متقاطع بین آنتی‌بادی ضد این ویروس و پاکس‌ویروس‌های دیگر دیده نمی‌شود.

از نظر اتصالات عرضی انتهایی و توالی‌های تکراری معکوس انتهایی DNA این ویروس به ویروس واکسینیا شباهت دارد. میزان گوانین و سیتوزین حدود ۶۰ درصد می‌باشد. توالی کامل ژنوم این ویروس ۱۹۰kbp می‌باشد که حاوی حداقل ۱۶۳ ژن است که حدود $\frac{۲}{۳}$ آن با ویروس‌های آبله انسانی و آبله گاوی مشابه است.



شکل ۶-۳۴. عفونت آبله گاوی و آبله گاوی کاذب و Orf در حیوانات و انسان را نشان می‌دهد. **A.** زخم ایجاد شده توسط آبله گاوی روی نوک پستان و حدود ۷ روز بعد از بروز علایم. **B.** زخم آبله گاوی کاذب (ویروس ندول شیردوشان یا ویروس Milker's nodule) روی نوک پستان گاو. **C.** دهان جرب‌دار یا کثیف (Scabby) در گوسفند ناشی از ویروس Orf. **D**، **E** و **F**. ضایعاتی در دست که توسط ویروس‌های زیر ایجاد شده است. **D:** آبله گاوی **E:** آبله گاوی کاذب (ندول شیردوشان) **F:** Orf.

ضایعات این بیماری به صورت تومورهایی شبیه زگیل، کوچک و صورتی‌رنگ می‌باشد که بر روی صورت، بازو، پشت و باسن‌ها ظاهر می‌گردد (شکل ۷-۳۴) و به ندرت در کف دست و پا و غشاء مخاطی مشاهده می‌شود. این بیماری در سراسر دنیا به صورت تک‌گیر و اپیدمیک رخ می‌دهد و در کودکان نسبت به بالغین شایع‌تر است. انتقال بیماری از طریق تماس مستقیم و غیرمستقیم (سلمانی‌ها، حوله مشترک، استخر شنا) رخ می‌دهد.

در بالغین جوان به عنوان یک بیماری جنسی میزان بروز آن رو به افزایش است. در برخی از مبتلایان به ایدز نیز این بیماری مشاهده شده است. در مراحل انتهایی بیماری پوست مبتلایان به ایدز ممکن است توسط پاپول‌های متعددی پوشیده شود. ضایعات مشخصی که این بیماری ایجاد می‌کند به صورت پاپول‌های ناف‌دار می‌باشد و گاهی ضایعاتی در نواحی مرطوب تناسلی ایجاد می‌کند، که ممکن است ملتهب و یا زخمی شده و با ضایعات ویروس هرپس سیمپلکس اشتباه گردند.

دوره کمون این بیماری می‌تواند تا ۶ ماه باشد. ضایعات خارش‌دار بوده و تلقیح خود به خودی در اثر خاراندن ممکن است رخ دهد. ممکن است به مدت ۲ سال ضایعات ناشی از این بیماری پایدار باقی بمانند، اما سرانجام بهبودی خود به خودی حاصل می‌گردد. این ویروس ایمونوژن ضعیفی بوده، به طوری که حدود $\frac{1}{3}$ بیماران هرگز آنتی‌بادی علیه این ویروس تولید نمی‌کنند. در این بیماری حملات ثانویه نیز شایع است.

تشخیص مولوسکوم کونتاجیوزوم معمولاً براساس یافته‌های بالینی صورت می‌گیرد. با وجود این، از ضایعات یک ماده نیمه جامد و پنیری شکل را می‌توان نمونه‌برداری کرد و جهت تشخیص آزمایشگاهی استفاده نمود. روش PCR قادر به شناسایی توالی‌های DNA ویروس می‌باشد و حضور ذرات پاکس ویروسی را با میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهند.

عفونت‌های تاناپاکس و تومور یابا در میمون (Tanapox infection and Yabamonkey tumor)

ضایعات پوستی تاناپاکس در مناطقی از آفریقا، عمدتاً در کنیا و جمهوری دموکراتیک کنگو شایع است. احتمالاً میمون میزبان طبیعی این ویروس است، اگرچه برای این ویروس منابع دیگری هم ممکن است وجود داشته باشد و میمون‌ها میزبان تصادفی این ویروس باشند. چگونگی انتقال بیماری مشخص نیست.



شکل ۷-۳۴. ضایعات مولوسکوم کونتاجیوزوم در انسان.

ویروس‌های تاناپاکس و تومور یابا میمون خصوصیات سرولوژیک مشابهی دارند اما دارای خصوصیات متمایزی از سایر پاکس‌ویروس‌ها می‌باشند. این دو ویروس در جنس Yatapox virus طبقه‌بندی می‌شود. از لحاظ مورفولوژی این ویروس‌ها شبیه ارتوپاکس ویروس‌ها می‌باشند. اندازهٔ ژنوم تاناپاکس حدود ۱۶۰kbp است، در حالی که ژنوم ویروس تومور یابا میمون کوچکتر است (۱۴۵kbp و میزان گوانین و سیتوزین ۳۲/۵ درصد می‌باشد). تنها در سلول‌های انسانی و میمون قادر به رشد و ایجاد اثرات سایتوپاتیک می‌باشند و در غشاء کوریوآلانتوئیک جنین جوجه قدرت تکثیر ندارند.

علایم بالینی بیماری تاناپاکس به صورت تب شروع می‌شود که حدود ۳ تا ۴ روز ادامه دارد و با سردرد شدید، ضعف و بی‌حالی همراه است. معمولاً یک یا دو ضایعه پوستی ظاهر می‌شود که هرگز به پوستول تبدیل نمی‌گردند (شکل ۸-۳۴). بهبودی از ضایعات حدود ۴ تا ۷ هفته بعد ممکن است دیده شود.

حدود ۵ تا ۲۰ روز پس از تزریق زیرجلدی یا داخل عضلانی به میمون‌ها، پاکس‌ویروس تومور یا با تومور هیستوسیتومای خوش‌خیمی ایجاد می‌کند که بعد از ۵ هفته این تومورها تحلیل می‌روند. تزریق داخل وریدی ویروس موجب بروز ضایعات توموری متعددی در ریه‌ها، قلب و ماهیچه اسکلتی می‌گردد. تغییرات نئوپلاستیک واقعی ایجاد نمی‌شود. ویروس را می‌توان به سهولت از بافت توموری ایزوله نمود و انکلوزیون‌های اختصاصی در سلول‌های توموری را مشاهده کرد. گونه‌های مختلفی از میمون‌ها و انسان به این ویروس حساس می‌باشند، اما سایر حیوانات آزمایشگاهی حساسیتی ندارند. اگرچه افرادی که



A



B

شکل ۸-۳۴. ضایعات ایجاد شده توسط ویروس تاناپاکس. **A.** ۱۰روز بعد از بروز اولین ضایعه. **B.** ۳۱ روز پس از ظهور ضایعات.

با حیوانات سر و کار دارند به عفونت مبتلا می‌گردند، اما عفونت‌های طبیعی که در اثر ویروس یابا در انسان ایجاد می‌گردد، در آفریقا مشاهده نشده است.

چکیدهٔ فصل

- پاکس ویروس‌ها، ویروس‌های بزرگ و پیچیده‌ای هستند که حاوی آنزیم‌های زیادی ازجمله سیستم نسخه‌برداری می‌باشند.
- خانوادهٔ پاکس ویریده شامل ویروس واریولا، عامل آبله، اولین بیماری ویروسی ریشه‌کن شده از زمین، است.
- پاکس‌ویروس‌ها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که سیستم دفاع ایمنی میزبان را مهار می‌نمایند.
- ویروس واکسینا برای واکسیناسیون آبله استفاده می‌شود و یک مدل آزمایشگاهی برای پاکس ویروس‌ها محسوب می‌شود.
- در موارد نقص ایمنی، مهار ایمنی، بدخیمی و بارداری امکان دارد واکسیناسیون آبله باشد.
- اغلب عفونت‌های پاکس ویروس با راش همراه هستند.
- ویروس آبله یک عامل بیوترویستی بالقوه محسوب می‌گردد زیرا امروزه جوامع انسانی ایمنی کم داشته یا فاقد ایمنی‌اند.
- پاکس ویروس‌های حیوانی مختلفی شامل آبلهٔ میمونی، آبلهٔ گاوی، orf و تاناپاکس می‌توانند انسان را آلوده نمایند.
- بیمارانی که دارای علائم بیماری پیشنهاد کننده [عفونت با] پاکس‌ویروس‌ها هستند باید توام با درمان حمایتی قرنطینه گردند تا زمانی که آبله از نظر تشخیصی رد گردد.
- مولوسکوم کونتاجیوزوم ایجاد تومورهای اپیدرمی خوش‌خیم می‌نماید.

سؤالات مروری

۱ - بیماری به اورژانس با ضایعات وزیکولار بر روی هر دو دست هک بسیار شبیه آبله بودند معرفی می‌گردد. بررسی بهداشت عمومی برای رد نمودن آبله شروع شد. بیمار فرد مهاجری است که به عنوان چوپان در ایالت‌های مختلف کار کرده است. عامل محتمل‌تر ضایعات پوستی او چه می‌باشد؟

(A) ویروس واکسینیا　(B) ویروس آبله میمون
(C) ویروس واریولا　(D) تاناپاکس ویروس
(E) ویروس Orf

۲ - یک خدمهٔ بخش اورژانس به سبب خطر بیوتروریسم مورد پیشنهاد برای واکسیناسیون آبله قرار می‌گیرد. کدام یک از موارد منع مصرف زیر ممانعتی برای استفاده از واکسن واکسینا (آبله) تحت شرایط مرسوم غیراورژانسی نمی‌باشد؟

(A) نقص سیستم ایمنی
(B) آلرژی شدید به یکی از اجزاء واکسن
(C) تماس خانوادگی با فردی که اگزما دارد
(D) حاملگی
(E) واکسیناسیون قبلی آبله

۳ - کدام یک از عفونت‌های پاکس‌ویروسی زیر منحصر به انسان می‌باشد؟

(A) آبله میمونی (B) مولوسکوم کونتاجیوزوم
(C) تاناپاکس
(D) آبله گاوی (E) ویروس تومور یابا

۴ - پسر ۷ ساله‌ای بر روی دست و بازوی چپ خود ضایعات شبیه آبله دارد. او جونده دست‌آموزی دارد که از آفریقای مرکزی وارد شده است. در پسر و جونده تشخیص آبله میمونی مطرح می‌شود. در بارهٔ ویروس آبله میمونی کدام‌یک از گزینه‌های زیر صحیح‌تر است؟

(A) بیماری بالینی مشابه آبله است.
(B) عفونت‌های انسانی هیچ‌گاه کشنده نیستند.
(C) واکسن آبله انسانی ارزش حفاظتی ندارد.
(D) عفونت‌ها به سادگی به سایر اعضای خانواده انتقال می‌یابند.
(E) با میکروسکوپ الکترونی می‌توان ذرات ویروسی را از ویروس آبله انسانی افتراق داد.

۵ - کدام یک از گزینه‌های زیر در مورد واکسن آبله‌ای می‌باشد که اخیراً مجوز گرفته است؟

(A) ویروس آبلهٔ زنده ضعیف شده
(B) ویروس آبله غیرفعال شده
(C) ویروس آبلهٔ زنده
(D) ویروس واکسینیا غیرفعال شده
(E) واکسن نوترتیب حاوی ویروس‌های واکسینیا و آبله

۶ - در خصوص تکثیر ویروس واکسینیا در سلول‌های کشت کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح نمی‌باشد؟

(A) چرخه تکثیر ویروس در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده رخ می‌دهد.
(B) مرحلهٔ پوشش‌برداری که به آزادشدن ژنوم ویروسی منجر می‌شود مستلزم تولید پروتئین ویروسی جدید است.
(C) نسخه‌برداری بیش از ۵۰ ژن ویروسی در مرحله اولیه در بخش مرکزی ویروس قبل از تکثیر DNA انجام می‌گیرد
(D) ذرات ویروسی که جدیداً تشکیل شده‌اند با جوانه‌زدن از طریق غشاء هسته کامل می‌شوند.

۷ - کدام خصوصیت ویروس واریلاو آن را یک تهدید بیوتروریستی جدی ساخته است؟

(A) حضور گستردهٔ ویروس
(B) سویه‌های دارای قابلیت مصرف تسلیحاتی در چندین آزمایشگاه حضور دارند.
(C) ایمنی محدودی در جامعهٔ حاضر دارند.
(D) ذخایر کمی از داروهای مؤثر برای درمان دارند.
(E) توان ظهور [در جامعه] از مخازن حیوانی دارند.

۸ - بیماری با ضایعات پوستی مشابه با مولوسکوم کونتاجیازوم مراجعه می‌کند. تشخیص این وضعیت چگونه به طور معمول انجام می‌شود؟

(A) کشت ویروس
(B) آزمون سریع آنتی‌ژن
(C) PCR برای DNAی ویروس
(D) تظاهرات بالینی
(E) تلقیح غشای کوریوآلانتوئیک جنین جوجه

۹ - کدام یک از جملات زیر معیارهای تماس با واکسینا را تکمیل نمی‌کند؟

(A) واکسیناسیون آبله
(B) تماس نزدیک با واکسن اخیر آبله
(C) تماس داخل رحمی
(D) تزریق ایمونوگلبولین واکسینا

۱۰- محققی در آرزوی به دست آوردن ژنوم کامل ویروس واریولا جهت تحقیقات واکسن می‌باشد. کدام‌یک از موارد زیر، منبع DNA ویروسی می‌باشد؟

(A) مراکز پیشگیری و کنترل بیماری
(B) مرکز همکاری سازمان بهداشت جهانی
(C) مجموعه کشت تیپ امریکا (ATCC)
(D) کالجی با کلون ویروس واریولا
(E) انتشار ژنوم کامل ویروسی مهار شده است.

۱۱- محققین آزمایشگاهی که با کشت‌ها یا حیوانات آلوده به ویروس واکسینا کار می‌کنند، در خطر تماس تصادفی با ویروس می‌باشند. کدام‌یک از روش‌های زیر کمترین سود را در حفاظت علیه عفونت با ویروس واکسینا دارد؟

(A) استفاده صحیح تجهیزات حفاظتی پرسنل مانند دستکش و عینک حفاظدار
(B) شستشوی فضای کار آزمایشگاه قبل از آزمایش
(C) واکسیناسیون آبله
(D) کار کردن صحیح با سوزن
(E) استفاده از هودهای Biosafe

۱۲ - واکسینا دارای تمامی صفات زیر است بجز:

(A) می‌تواند سبب بیماری‌های شدید موضعی یا منتشر شود.
(B) یک ویروس زندهٔ تضعیف شدهٔ آبله است.

(C) می‌تواند ایمنی را که تنها چند سال به طول می‌انجامد القا نماید.

(D) برای بیش از ۲۰۰ سال استفاده شده است.

(E) می‌تواند ترادف‌های ژنی کدکنندهٔ سایر پروتئین‌های ویروس را به درون ژنوم خود وارد نماید.

۱۳ - ریشه‌کنی آبله توسط خصوصیات مختلف ویروس تسهیل شده. کدامیک از موارد زیر در ریشه‌کنی اثر کمتری داشته است؟

(A) یک تیپ آنتی‌ژنی دارد.

(B) عفونت بدون علائم بالینی نادر است.

(C) تجویز واکسن زنده به‌طور اطمینان‌بخشی ایمنی را القا می‌کند.

(D) در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده تکثیر می‌نماید.

۱۴ - واکسیناسیون با واکسن واکسینا (آبله)، علیه عفونت با پاکس‌ویروس‌های زیر بجز کدامیک ایجاد ایمنی می‌کند؟

(A) مولوسکوم کونتاجیوزوم

(B) واریولا

(C) آبله گاوی

(D) آبله میمونی

پاسخ‌ها

E - ۱	E - ۲	B - ۳	A - ۴	C - ۵
D - ۶	C - ۷	D - ۸	D - ۹	E -۱۰
B -۱۱	B -۱۲	D -۱۳	A -۱۴	

فصل

۳۵ ویروس‌های هپاتیت

هپاتیت ویروسی که به طور عمده کبد را درگیر می‌سازد یک بیماری سیستمیک است. در کودکان و بالغین اکثر موارد هپاتیت حاد ویروسی توسط یکی از پنج عامل زیر ایجاد می‌شود: ویروس هپاتیت A (HAV) عامل هپاتیت ویروسی نوع A (هپاتیت عفونی یا هپاتیت با دورهٔ کوتاه)، ویروس هپاتیت B (HBV) مرتبط با هپاتیت ویروسی نوع B (هپاتیت سرمی یا هپاتیت با دورهٔ کمون طولانی)، ویروس هپاتیت C (HCV) علت شایع هپاتیت ناشی از انتقال خون، هپاتیت D (HDV)، ویروس ناقص وابسته به عفونت همزمان با HBV؛ و ویروس هپاتیت E (HEV) عامل هپاتیت منتقل شونده از طریق خوراکی است. ویروس‌های شناخته شدهٔ دیگری نیز هپاتیت تک‌گیر ایجاد می‌کنند که شامل ویروس تب زرد، سیتومگالوویروس، اپشتاین بار ویروس، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس سرخجه و انتروویروس‌ها می‌باشند که در فصل‌های دیگری بحث شده است. ویروس‌های هپاتیت، التهاب حاد کبد ایجاد می‌کنند که منجر به بیماری بالینی با علایم تب، تهوع، استفراغ، اختلالات گوارشی و یرقان می‌گردد. در طی بیماری حاد ضایعات هیستولوژیکی مشابهی توسط ویروس‌های هپاتیت ایجاد می‌شوند.

خصوصیات ویروس‌های هپاتیت

در جدول ۱-۳۵ ویژگی‌های ۵ ویروس شناخته شده هپاتیت نشان داده شده است. در جدول ۲-۳۵ نام ویروس‌های هپاتیت، آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های آنها آمده است.

ویروس هپاتیت تیپ A

این ویروس عضوی از خانواده پیکورناویروس است (به فصل ۳۶ مراجعه شود). ویروس ذره کروی به قطر ۲۷-۳۲ نانومتر با تقارن مکعبی می‌باشد که ژنوم RNA خطی، تک رشته‌ای به اندازه ۷/۵kb دارد. این ویروس تحت عنوان جنس پیکورناویروس، هپاتوویروس، نامیده می‌شود. تنها یک سروتیپ شناسایی شده است و بین ویروس هپاتیت A و B یا سایر ویروس‌های هپاتیت واکنش متقاطع آنتی‌ژنی وجود ندارد. با بررسی توالی ژنوم از یک منطقه متغیر که در اتصال ژن‌های 1D و 2A نقش دارد، ویروس هپاتیت A به هفت ژنوتیپ تقسیم شده است. در جدول ۱-۳۶ خصوصیات مهم پیکورناویروس‌ها ذکر شده است.

ویروس هپاتیت A (HAV) نسبت به اتر ۲۰ درصد، اسید (pH حدود یک را به مدت ۲ ساعت تحمل می‌نماید) و حرارت (دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد را به مدت یک ساعت تحمل می‌کند) مقاوم است و در شرایط خشک به مدت یک ماه و با نگهداری در ۲۵°C یا سال‌ها در ۲۰°C- عفونت‌زایی آن حفظ می‌شود. با روش‌های اتوکلاو (۱۲۱°C به مدت ۲۰ دقیقه)، جوشاندن در آب به مدت ۵ دقیقه، حرارت خشک (۱۸۰°C به مدت یک ساعت)، اشعه فرابنفش (با شدت ۱/۱ وات به مدت یک دقیقه)، فرمالین (غلظت $\frac{۱}{۴۰۰۰}$ به مدت ۳ روز و دمای ۳۷°C) یا کلر (غلظت ۱۰-۱۵ppm به مدت نیم ساعت) این ویروس غیرفعال شده و از بین می‌رود. حرارت دادن غذا تا بیش از ۸۵ درجه سانتی‌گراد (۱۸۵ درجه فارنهایت) به مدت یک دقیقه و ضد عفونی سطوح با هیپوکلریت سدیم (رقت $\frac{۱}{۱۰۰}$ از سفیدکنندهٔ کلر) جهت غیرفعال نمودن این ویروس ضروری است. به خاطر مقاومت نسبی ویروس هپاتیت A نسبت به روش‌های ضد عفونی باید در مواجهه با بیماران مبتلا به هپاتیت در رابطه با وسایل و ترشحات بیماران مراقبت زیادی به عمل آورد.

ویروس هپاتیت A ابتدا توسط میکروسکوپ ایمونوالکترون و در نمونه‌های کبد و مدفوع شناسایی گردید (شکل ۱-۳۵). این ویروس را در مدفوع و سایر نمونه‌های بیمار با آزمون‌های سرولوژی و روش‌های PCR می‌توان شناسایی کرد و همچنین

جدول ۱-۳۵. ویژگی‌های ویروس‌های هپاتیت

ویروس	هپاتیت A	هپاتیت B	هپاتیت C	هپاتیت D	هپاتیت E
خانواده	پیکورناویریده	هپادناویریده	فلاوی‌ویریده	طبقه‌بندی نشده	هپه ویریده
جنس	هپاتوویروس	ارتوهپادناویروس	هپاسی‌ویروس	دلتاویروس	هپه ویروس
ویریون	۲۷ نانومتر، بیست وجهی	۴۲ نانومتر، کروی	۶۰ نانومتر کروی	۳۵ نانومتر، کروی	۳۲-۳۰ نانومتر، ۲۰ وجهی
پوشش	ندارد	دارد (HBsAg)	دارد	دارد (HBsAg)	ندارد
ژنوم	RNA تک‌رشته‌ای	DNA دورشته‌ای	RNA تک‌رشته‌ای	RNA تک‌رشته‌ای	RNA تک‌رشته‌ای
اندازه ژنوم	۷/۵kb	۳/۲kb	۹/۴kb	۱/۷kb	۷/۲kb
پایداری	مقاوم به اسید و حرارت	حساس به اسید	حساس به اتر و اسید	حساس به اسید	مقاوم در برابر حرارت
روش انتقال	مدفوعی - دهانی	غیرخوراکی	غیرخوراکی	غیرخوراکی	مدفوعی - دهانی
شیوع	بالا	بالا	متوسط	پایین، منطقه‌ای	منطقه‌ای
بیماری کبدی برق‌آسا	نادر	نادر	نادر	شایع	در زنان باردار
بیماری مزمن	هرگز	اغلب	اغلب	اغلب	هرگز
خاصیت سرطان‌زایی	ندارد	دارد	دارد	ناشناخته	ندارد

آنتی‌بادی اختصاصی علیه این ویروس را در سرم اندازه‌گیری نمود.

ویروس هپاتیت A قادر به رشد در سلول‌های پریمات‌های مختلف می‌باشد. رشد ویروسی که تازه ایزوله شده، دشوار بوده و معمولاً هیچ اثر سیتوپاتیکی نشان نمی‌دهد. طی رشد و سازگاری با کشت بافتی جهش‌هایی در ژنوم ویروس ایجاد می‌شود.

ویروس هپاتیت B

این ویروس عامل هپاتیت سرمی بوده و در جنس هپادناویروس طبقه‌بندی می‌شود (جدول ۳-۳۵). ویروس هپاتیت B (HBV) عفونت مزمن به خصوص در نوزادان ایجاد کرده و عامل مهمی در ایجاد بیماری‌های کبد و سرطان کبدی در این بیماران می‌باشد.

الف) ساختمان و ترکیب

بررسی میکروسکوپ الکترونی سرم بیماران مثبت از نظر آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) سه طرح مورفولوژی را در سرم بیماران نشان می‌دهد (اشکال ۲-۳۵ و ۳A-۳۵). ذرات کروی به قطر ۲۲ نانومتر (شکل ۳B-۳۵) که بیشتر از همه مشاهده می‌شوند و این ذرات فقط از HBsAg تشکیل شده‌اند. قطر اشکال لوله‌ای یا فیلامنتی مشابه ذرات کروی بوده، اما طول آنها بیشتر از ۲۰۰ نانومتر می‌باشد و دارای HBsAg می‌باشند. ویریون‌های کروی و بزرگتر که ۴۲ نانومتر قطر دارند (قبلاً ذرات Dane می‌نامیدند) به تعداد کمتر دیده می‌شوند (شکل ۲-۳۵). HBsAg در سطح خارجی یا پوشش ویروس وجود دارد و بخش مرکزی نوکلئوکپسید با قطر ۲۷ نانومتر که حاوی آنتی‌ژن Core هپاتیت B (HBcAg) می‌باشد را احاطه کرده است (شکل ۳C-۳۵). طول ناحیه تک‌رشته‌ای در مولکول DNA حلقوی این ویروس متغیر بوده که موجب تفاوت در دامنه چگالی شناوری ویروس می‌گردد.

ژنوم این ویروس (شکل ۴-۳۵) از یک DNA حلقوی به اندازه ۳۲۰۰bp که قسمتی از آن دورشته‌ای است تشکیل شده است. گونه‌های مختلف ویروس‌های هپاتیت حدود ۹۰ تا ۹۸ درصد تشابه توالی‌های نوکلئوتیدی دارند. DNA ویروس زنجیر منفی با طول کامل ویروس (زنجیره بلند یا L) مکمل تمام mRNAهای ویروس هپاتیت B است اما زنجیر مثبت (زنجیره کوتاه یا S) دارای طول متغیر بوده و حدود ۸۰-۵۰ درصد زنجیره دیگر می‌باشد.

چهار طرح خواندن باز (Open reading frame) وجود دارد که ۷ پلی‌پپتید را کد می‌کند. این پلی‌پپتیدها شامل: پروتئین‌های ساختمانی سطح ویریون و هسته مرکزی، عامل فعال‌کننده نسخه‌برداری (X)، یک پروتئین پلی‌مراز بزرگ (P) حاوی DNA پلی‌مراز، ترانس‌کریپتاز معکوس و پلی‌پپتید با فعالیت RNaseH می‌باشد. ژن S سه طرح کدون آغازین دارد که HBsAg اصلی و همچنین پلی‌پپتیدهای دارای توالی‌های pre-S1 یا Pre-S1 و Pre-S2 را کد می‌کند. ژن C دارای دو

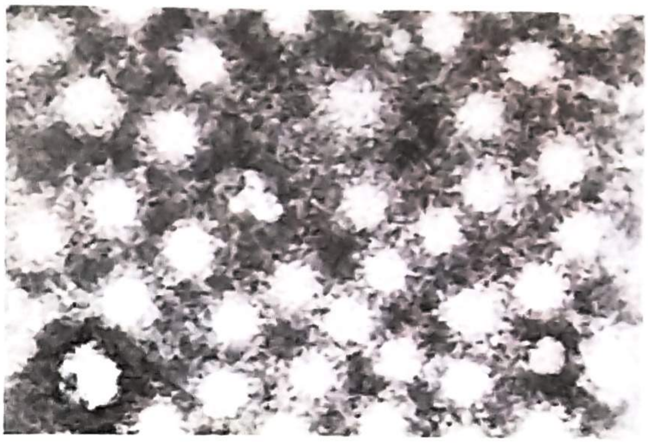
جدول ۲-۳۵. نام و تعاریف ویروس‌های هپاتیت، آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها

بیماری	اجزای سیستم	تعریف
هپاتیت A	HAV	ویروس هپاتیت A، عامل هپاتیت عفونی، یک پیکورناویروس، تیپ‌شاخص جنس‌جدیدی به‌نام هپاتوویروس است
	Anti-HAV	در زمان شروع بیماری آنتی‌بادی علیه HAV، قابل شناسایی بوده و تا آخر عمر باقی می‌ماند.
	IgM Anti-HAV	آنتی‌بادی IgM علیه HAV عفونت اخیر با این ویروس را نشان می‌دهد و حداکثر ۶-۴ ماه بعد از عفونت، مثبت باقی می‌ماند.
هپاتیت B	HBV	ویروس هپاتیت B، عامل هپاتیت سرمی و یک هپادناویروس است.
	HBsAg	آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (S) که در سرم قابل اندازه‌گیری است. چندین زیرتیپ از این آنتی‌ژن شناخته شده است.
	HBeAg	آنتی‌ژن e ویروس هپاتیت B، در ارتباط با نوکلئوکپسید HBV است؛ مؤید تکثیر ویروس است، در سرم به صورت آنتی‌ژن محلول گردش می‌نماید.
	HBcAg	آنتی‌ژن بخش مرکزی ویروس هپاتیت B
	Anti-HBs	آنتی‌بادی علیه HBsAg، عفونت قبلی و ایمنی به HBV را نشان می‌دهد. با تجویز آنتی‌بادی موجود در HBIG یا در اثر پاسخ ایمنی نسبت به واکسن HBV نیز می‌تواند وجود داشته باشد.
	Anti-HBe	آنتی‌بادی علیه HBeAg، وجود آن در سرم فرد ناقل HBsAg، تیتر پایین HBV را نشان می‌دهد.
	Anti-HBc	آنتی‌بادی علیه HBcAg، آلودگی با ویروس هپاتیت B در زمان نامشخصی در گذشته را نشان می‌دهد.
	IgM Anti-HBc	آنتی‌بادی IgM علیه بخش مرکزی ویروس هپاتیت B، عفونت اخیر با HBV، را نشان می‌دهد که به مدت ۴ تا ۶ ماه پس از عفونت مثبت باقی می‌ماند.
هپاتیت C	HCV	ویروس هپاتیت C، عامل شایع هپاتیت بعد از تزریق خون، فلاوی‌ویروس و از جنس هپاسی‌ویروس است.
	Anti-HCV	آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت C
هپاتیت D	HDV	ویروس هپاتیت D، عامل هپاتیت دلتا، فقط در حضور HBV قادر به ایجاد عفونت می‌باشد.
	HDAg	آنتی‌ژن دلتا، که در اوایل عفونت حاد HDV قابل شناسایی است
	Anti-HDV	آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن دلتا، عفونت قبلی یا فعلی با HDV را نشان می‌دهد.
هپاتیت E	HEV	ویروس هپاتیت E، از طریق خوراکی منتقل می‌شود. اپیدمی‌های بزرگ در آسیا و آفریقا رخ داده است. انتقال از طریق آب یا دهانی – مدفوعی است. احتمالاً یک هپه‌ویروس است.
	IgM anti-HEV	آنتی‌بادی کلاس IgM علیه هپاتیت E، عفونت اخیر با HEV را نشان می‌دهد؛ دارای نتیجه مثبت برای مدت ۶-۴ ماه بعد از عفونت است.
ایمونوگلوبولین‌ها	IG	درمان ایمونوگلوبولینی ارائه شده به صورت درون عروقی. حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه ویروس هپاتیت A بوده و حاوی آنتی‌بادی علیه HBsAg، HCV یا HIV نمی‌باشد.
	HBIG	ایمونوگلوبولین هپاتیت B که حاوی تیتر بالای آنتی‌بادی‌های علیه HBV است.

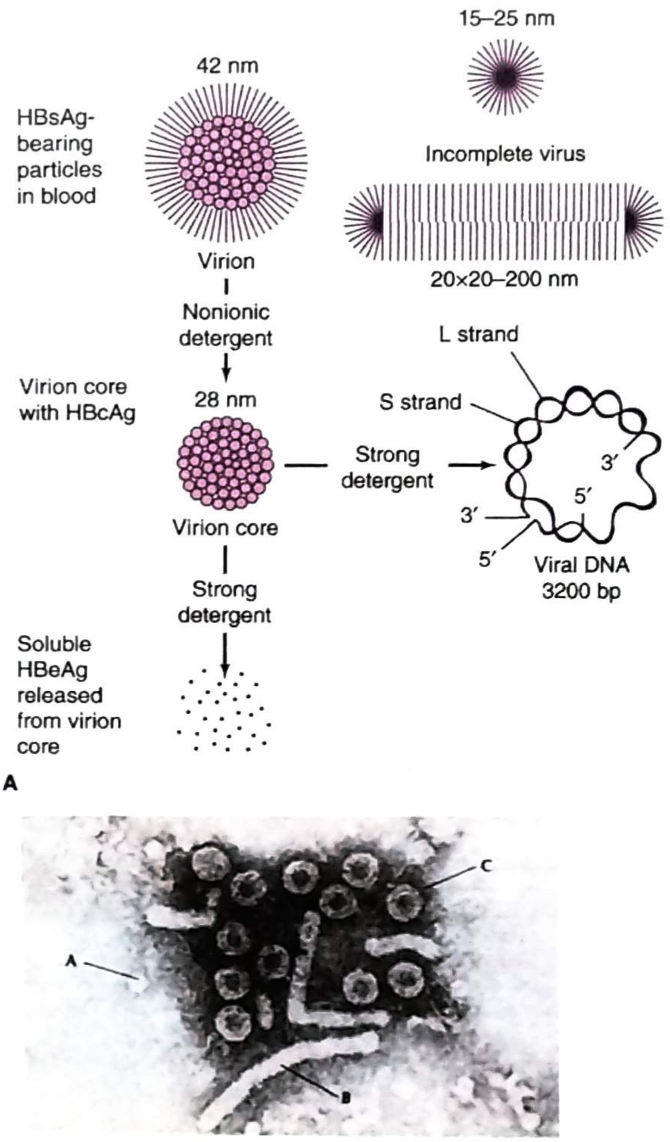
طرح کدون آغازین می‌باشد که HBcAg و پروتئین HBe را کد می‌کند که در فرآیند تولید آنتی‌ژن e هپاتیت B (HBeAg) محلول نقش دارند.

ذراتی که HBsAg دارند از لحاظ آنتی‌ژنی پیچیده می‌باشند. هر ذره یک آنتی‌ژن اختصاصی گروه (a) و دو جفت زیر شاخص انحصاری (d/y و w/r) به صورت اختصاصی دارد. بنابراین ۴ فنوتیپ از HBsAg به صورت adw، ayw، adr و ayr وجود دارد. در آمریکا زیرتیپ adw غالب است. در بررسی‌های اپیدمیولوژیک این شاخص‌های اختصاصی مفید هستند، زیرا موارد بعدی زیرتیپ مشابه اولیه را دارند.

HBsAg از نظر پایداری همیشه به میزان پایداری عامل عفونی نیست؛ با وجود این، HBsAg و عامل عفونی در ۲۰- درجه سانتی‌گراد به مدت بیش از ۲۰ سال پایدار هستند و نسبت به انجماد و ذوب‌شدن مکرر مقاوم و پایدار می‌باشند. ویروس



شکل ۱-۳۵. تصویر میکروسکوپ الکترونی ویروس هپاتیت A که ۲۷ نانومتر قطر دارد و آنتی‌بادی به آن اضافه شده است (×۲۲۰۰۰) به وجود آنتی‌بادی به صورت تشکیل هاله‌ای پیرامون ذرات ویروس توجه نمایید.

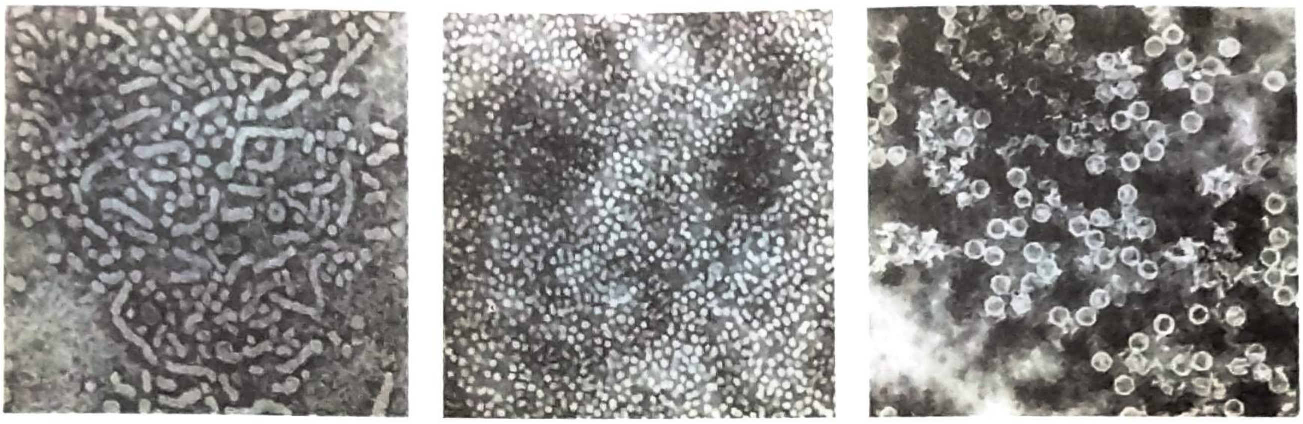


شکل ۲-۳۵. شکل ویروس هپاتیت B و اجزای آن. **A.** تصویر شماتیک از سه شکل حاوی آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) که در سرم افراد ناقل HBV قابل شناسایی می‌باشد. با دترجنت‌های غیریونی ذرات کروی (Dane) به قطر ۴۲ نانومتر را می‌توان تخریب کرد تا هسته مرکزی که ۲۸ نانومتر قطر و ژنوم زنجیر مضاعف ناقص DNA دارد، آزاد گردد. آنتی‌ژن محلول که آنتی‌ژن e هپاتیت B (HBeAg) نام دارد ممکن است در اثر دترجنت‌های قوی بر روی بخش مرکزی ذرات رها گردد. HBcAg، آنتی‌ژن core هپاتیت B. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی که سه شکل مشخص حاوی HBsAg شامل ذرات کروی پلئومورفیک به قطر ۲۰ نانومتر (A)، اشکال فیلامنتی (B) و ذرات کروی Dane به قطر ۴۲ نانومتر و اشکال عفونی HBV (C) را نشان می‌دهد.

جدول ۳-۳۵. ویژگی‌های مهم هپادناویروس‌ها[1]

ویریون: ۴۲ نانومتر قطر دارد (نوکلئوکپسید ۱۸ نانومتر قطر دارد).
ژنوم: یک مولکول DNA حلقوی دورشته‌ای به طول ۳/۲kb، زنجیر منفی طول کامل دارد اما زنجیر مثبت ناقص است. این ناحیه خالی برای شروع تکثیر ویروس باید کامل شود.
پروتئین‌ها: در HBsAg دو پلی‌پپتید مهم که یکی از آنها گلیکوزیله شده است، وجود دارد و در HBcAg یک پلی‌پپتید وجود دارد.
پوشش: حاوی HBsAg و لیپید است.
تکثیر: با واسطه یک کپی RNA حد واسط از DNA ژنوم (HBcAg در هسته و HBsAg در سیتوپلاسم) صورت می‌گیرد. ویروس کامل ذرات کروی ۴۲ نانومتری است که دارای HBsAg می‌باشد که از سطح سلول خارج می‌گردند.
ویژگی‌های برجسته:
در این خانواده چندین ویروس قرار دارند که در انسان و حیوانات پست‌تر (برای مثال موش خرما، اردک، سنجاب) عفونت ایجاد می‌کنند.
این ویروس‌ها قادر به ایجاد هپاتیت حاد و مزمن می‌باشند که اغلب پیشرونده بوده و به وضعیت ناقل دائمی و ایجاد سرطان کبدی پیش می‌رود.

1. جهت اطلاعات بیشتر در خصوص HAV به خصوصیات پیکورناویروس‌ها (جدول ۱-۳۶) و جهت اطلاعات در خصوص HCV و HGV به خصوصیات فلاوی‌ویروس‌ها (جدول ۱-۳۸) مراجعه نمایید.



A B C

شکل ۳-۳۵. A. پلاسمای انسانی مثبت از نظر آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (ذرات HBsAg). رشته‌ها، ذرات کروی با اندازهٔ ۲۲ نانومتر و تعداد کمی از ویریون‌های ۴۲ نانومتری (۷۷ هزار برابر) نمایش داده شده‌اند. **B.** آنتی‌ژن سطحی خالص HBsAg (۵۵ هزار برابر). **C.** آنتی‌ژن core هپاتیت B که از هسته سلول کبدی آلوده (یکصد و بیست و دو هزار و چهارصد برابر) به صورت خالص ایزوله شده است. بخش مرکزی (core) ۲۷ نانومتر قطر دارد.

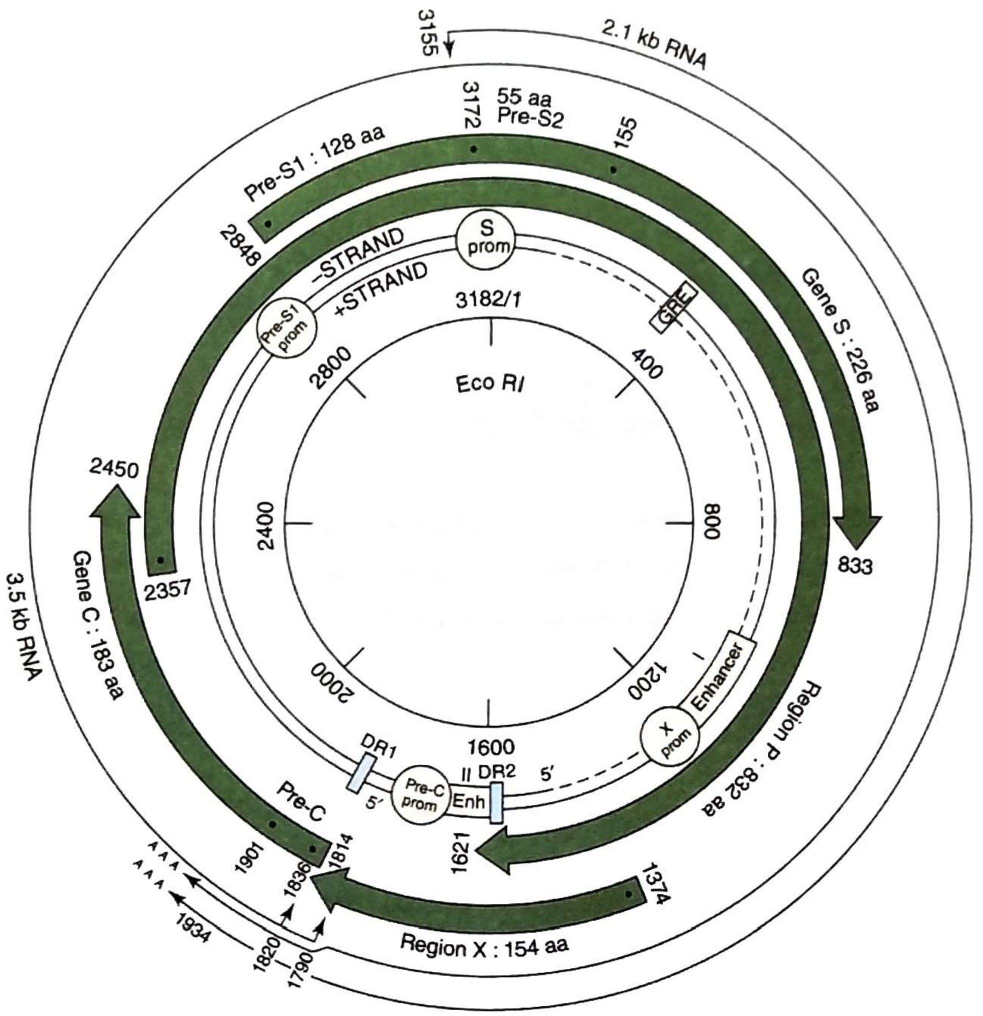
هپاتیت B در ۳۷°C به مدت ۶۰ دقیقه پایدار است و پس از خشک‌شدن و نگهداری در دمای ۲۵°C به مدت حداقل یک هفته فعال می‌ماند. ویروس هپاتیت B (نه HBsAg) نسبت به درجه حرارت‌های بالاتر (۱۰۰°C به مدت یک دقیقه) یا دوره‌های نگهداری طولانی (۶۰°C را به مدت ۱۰ ساعت تحمل می‌کند) حساس است. HBsAg در pH = ۲/۴ به مدت ۶ ساعت مقاوم است، اما عفونت‌زایی HBV در این pH از بین می‌رود. هیپوکلریت سدیم ۰/۵ درصد (برای مثال سفیدکننده‌های کلردار $\frac{1}{10}$) خاصیت آنتی‌ژنی ویروس را طی ۳ دقیقه در غلظت‌های پروتئینی پایین از بین می‌برد اما جهت از بین‌بردن خاصیت آنتی‌ژنی نمونه‌هایی از سرم رقیق نشده به غلظت‌های بالاتر (۵ درصد) نیاز می‌باشد. HBsAg موجود در پلاسما یا سایر فرآورده‌های خونی بر اثر اشعه فرابنفش از بین نمی‌رود و در این حالت عفونت‌زایی ویروس نیز ممکن است پایدار بماند.

ب) تکثیر ویروس هپاتیت B

ابتدا ویریون عفونی به سلول‌ها متصل و پوشش خود را از دست می‌دهد (شکل ۵-۳۵). در هسته سلول، ژنوم ویروسی که بخشی از آن دو رشته‌ای است به طور کووالانسی به زنجیر DNA دورشته‌ای حلقوی (cccDNA) تبدیل می‌شود. سپس cccDNA به عنوان الگویی برای تمام نسخه‌های ویروس از جمله یک پری‌ژنوم RNA به طول ۳/۵kb عمل می‌کند. RNA پری‌ژنوم توسط HBcAg که جدیداً سنتز شده احاطه و حاوی پوشش می‌گردد. در درون هسته مرکزی پلی‌مراز ویروسی با روش ترانس‌کریپتاز معکوس از زنجیر منفی یک کپی تولید می‌کند. پلی‌مراز سنتز زنجیرهٔ مثبت DNA را آغاز می‌نماید اما فرآیند آن کامل نمی‌شود. هسته مرکزی همزمان با جوانه‌زدن از غشاء گلژی، پوشش حاوی HBsAg را کسب می‌کند. قسمت مرکزی ممکن است دوباره به داخل هسته برگشته و در همان سلول چرخهٔ تکثیر دیگری را شروع نماید.

ویروس هپاتیت C

بررسی‌های بالینی، اپیدمیولوژیکی و مطالعات دیگر در شمپانزه نشان داد که عوامل متعدد هپاتیت غیر A و غیر B (NANB) وجود دارند که HAV یا HBV نمی‌باشند. عامل مهم دیگر این گروه ویروس هپاتیت C (HCV) نام دارد که ویروسی با RNA تک‌رشته‌ای است و تحت عنوان فلاوی‌ویروس در جنس جداگانه‌ای به نام هپاسی‌ویروس قرار دارد. براساس آنالیز توالی RNA ویروس‌های گوناگونی که در این گروه وجود دارند به ۶ ژنوتیپ و بیش از ۱۰۰ زیرتیپ طبقه‌بندی می‌شوند. این اعضا از یکدیگر در سطح نوکلئوتیدی در حدود ۲۵-۳۵٪ تفاوت دارند؛ زیرتیپ‌ها از یکدیگر به میزان ۱۵-۲۵٪ تفاوت دارند. ژنوم این ویروس دارای اندازه ۹/۴kb می‌باشد و تصور بر این است که یک پروتئین بخش مرکزی و دو گلیکوپروتئین پوششی و چندین پروتئین غیرساختمانی را کد می‌کند (شکل ۶-۳۵). بیان کلون‌های cDNA مربوط به HCV در مخمر مورد استفاده قرار



شکل ۴-۳۵. ساختمان ژنتیکی ژنوم ویروس هپاتیت B. چهار طرح خواندن باز (ORF) قادر به کدکردن ۷ پپتید می‌باشد که به وسیله فلش‌های بزرگ مشخص شده است. توالی‌های تنظیمی (پروموترها [Prom]، افزایش دهنده‌ها [Enh] و اجزا پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید [GRE]) مشخص شده‌اند. تنها دو نسخه اصلی (mRNAs و پری‌ژنوم/ هسته مرکزی) نشان داده شده‌اند. DR1 و DR2 دو توالی مستقیم تکراری حاوی ۱۱ جفت باز در انتهای ′۵ زنجیره مثبت و منفی DNA قرار دارند.

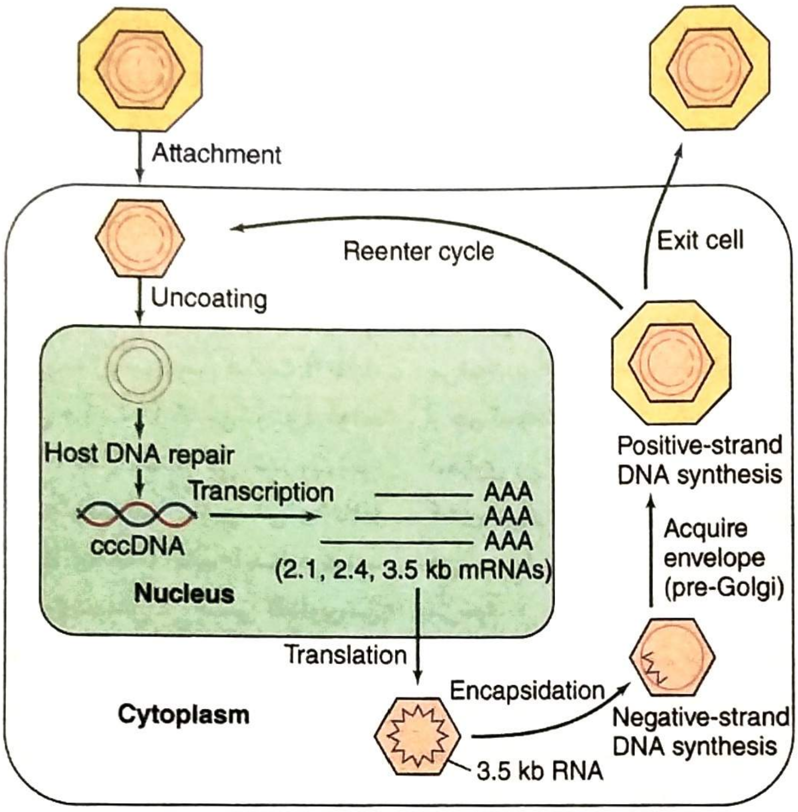
می‌گیرد که جهت شناسایی آنتی‌بادی علیه HCV می‌باشد. بیشتر موارد هپاتیت C در بیمارانی ایجاد می‌شود که قبلاً خون دریافت کرده بودند و به عنوان بیماران مبتلا به هپاتیت غیر A، غیر B شناسایی شده بودند.

عفونت‌های جدید که توسط HCV ایجاد می‌شوند اکثراً بدون علامت می‌باشند. اغلب بیماران (۷۰ تا ۹۰ درصد) به هپاتیت مزمن مبتلا می‌شوند و برخی بعداً به سیروز کبدی مبتلا می‌گردند (۲۰-۱۰ درصد). در ۵-۱٪ افراد آلوده، HCV منجر به سرطان هپاتوسلولار می‌شود، که پنجمین عامل شایع سرطان در جهان محسوب می‌شود. سالانه در آمریکا حدود ۲۵۰۰۰ نفر به علت بیماری مزمن کبدی و سیروز جان خود را از دست می‌دهند و به نظر می‌رسد که HCV نقش مهمی در این موارد دارد (حدود ۴۰ درصد).

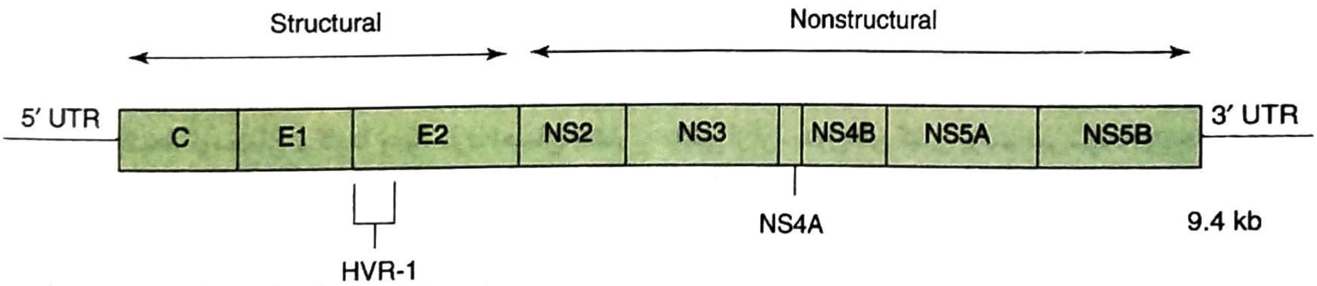
تغییراتی در توالی این ویروس در طی عفونت‌های مزمن، رخ می‌دهد. این جمعیت ویروس کمپلکسی که در یک میزبان شکل گرفته‌اند به عنوان گونه‌های مشابه یا "quasi-species" نامیده می‌شوند. این تنوع ژنتیکی ایجاد شده با تفاوت‌هایی که در بیماری بالینی وجود دارد منطبق نیست، اما بین ژنوتیپ‌های ویروسی در پاسخ نسبت به داروهای ضد ویروسی اختلاف وجود دارد.

هپاتیت D (هپاتیت دلتا)

در سرم بعضی از مبتلایان به عفونت با ویروس هپاتیت B یک سیستم آنتی‌ژن – آنتی‌بادی به نام آنتی‌ژن دلتا و آنتی‌بادی دلتا مشاهده شده است. در درون بعضی از ذرات حاوی HBsAg این



شکل ۵–۳۵. چرخهٔ تکثیر ویروس هپاتیت B (HBV). اتصال ویروس هپاتیت B به گیرنده‌های سطح هپاتوسیت‌ها توسط بخشی از ناحیه Pre-S از آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) انجام می‌شود. بعد از پوشش‌برداری ویروس، آنزیم‌هایی که مکانیسم عمل آنها ناشناخته است، زنجیر دورشته‌ای ناقص DNA را به cccDNA تبدیل می‌کنند که در هسته سلول می‌توان آن را مشاهده نمود. cccDNA به عنوان الگویی برای سنتز mRNAهای ویروس و RNA پری‌ژنوم با اندازه ۳/۵kb به کار می‌رود. پری‌ژنوم توسط یک سیگنال بسته‌بندی که در نزدیکی انتهای ′۵ از RNA قرار دارد به درون هسته مرکزی ذرات جدید وارد می‌شود و دارای کپسید می‌گردد و سپس به عنوان الگویی برای کدکردن آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس HBV که توسط ژن پلی‌مراز کد شده است عمل می‌کند. آنزیم RNase H از پلی‌مراز، سبب می‌شود که الگوی RNA به عنوان زنجیر منفی RNA تخریب شده و DNA سنتز شود. در درون بخش مرکزی، سنتز زنجیر مثبت DNA کامل نمی‌شود و در این مرحله مواد حد واسط تکثیری که حاوی DNA زنجیرهٔ منفی به طول کامل و DNA زنجیرهٔ مثبت با طول متغیر (۸۰–۲۰ درصد) می‌باشند تولید می‌گردند. این ذرات هسته مرکزی حاوی مداخله کننده‌های همانندسازی هستند که به طریق جوانه‌زدن (با کسب HBsAg) از سلول خارج یا بار دیگر وارد چرخه عفونت درون سلولی می‌گردند.



شکل ۶–۳۵. ساختمان ژنتیکی ژنوم ویروس هپاتیت C. فقط بخش Open-reading به صورت یک پلی‌پروتئین بیان و سپس تجزیه می‌شود. مکان استقرار ژن‌های پروتئین‌های ساختمانی و غیرساختمانی نشان داده شده است. HVR-1 از ژن گلیکوپروتئین پوششی ویروس ناحیه بسیار متغیر را نشان می‌دهد.

آنتی‌ژن دیده شده است. ویروس HDV در خون به صورت ذراتی حاوی آنتی‌ژن دلتا (HDAg) توسط پوششی از HBsAg احاطه شده‌اند که ذراتی به قطر ۳۵ تا ۳۷ نانومتر را تشکیل و چگالی شناوری این ذرات در سزیوم کلراید ۱/۲۵g/ml-۱/۲۴ می‌باشد. این ویروس، کوچکترین عامل بیماری‌زای انسانی بوده و مشابه پاتوژن‌های گیاهی شبه - ویروسی (یعنی، ویریون) می‌باشند. ژنوم ویروس هپاتیت دلتا دارای RNA به اندازهٔ ۱/۷kb می‌باشد و هیچ شباهتی به ژنوم ویروس هپاتیت B ندارد. HDAg توسط RNA ویروس هپاتیت D کد می‌شود و از لحاظ شاخص‌های آنتی‌ژنی از HBV کاملاً متمایز می‌باشد. ویروس HDV ویروس ناقصی است که جهت انتقال از پوشش HBsAg استفاده می‌کند در مبتلایان به HBsAg اغلب با موارد شدید هپاتیت همراه است. این ویروس در جنس دلتاویروس طبقه‌بندی می‌شود که با هیچ خانواده ویروسی دیگری مرتبط نیست.

هپاتیت تیپ E

انتقال ویروس هپاتیت E از راه خوراکی صورت می‌گیرد و در کشورهای در حال توسعه موجب اپیدمی می‌گردد که منابع آب آشامیدنی در این کشورها گاهی با مدفوع آلوده می‌گردد. اولین بار این ویروس از نمونه‌های حاصل از اپیدمی سال ۱۹۵۵ در دهلی‌نو گزارش شد، که در طی این اپیدمی ۲۹ هزار مورد هپاتیت یرقانی پس از آلودگی آب آشامیدنی شهر با فاضلاب رخ داد. یک اپیدمی در سال ۱۹۷۸ در کشمیر هند رخ داد که منجر به مرگ حدوداً ۱۷۰۰ نفر شد. میزان مرگ و میر در زنان باردار (۲۰ درصد) بالا می‌باشد. ژنوم ویروس کلون‌شده و یک RNA تک رشته پلاریته مثبت به اندازه ۷/۲ kb می‌باشد. این ویروس در خانواده ویروسی HEV مشابه کلسی‌ویروس‌ها ولی متفاوت از آنهاست، به نام هپی‌ویریده و در جنس هپی‌ویروس قرار می‌گیرد. در سراسر جهان سویه‌های حیوانی این ویروس وجود دارند. در آمریکا شواهدی از وجود عفونت‌های HEV یا شبه آن در جوندگان، خوک‌ها، گوسفندان و گاوها وجود دارد. احتمال انتشار ویروس از حیوانات به انسان وجود دارد.

عفونت‌های ویروس‌های هپاتیت در انسان

آسیب‌شناسی

در زیر میکروسکوپ الکترونی، تخریب نقطه‌ای سلول‌های پارانشیمی کبد همراه با نکروز و التهاب منتشر لوب‌های کبدی و از هم گسیختگی طناب‌های سلول کبدی مشاهده می‌شود. این تغییرات با هیپرپلازی سلول‌های شبکه آندوتلیال (کوپفر)، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در اطراف شاخه‌های ورید باب و تخریب سلولی همراه است. اغلب اجسام بالونی‌شکل یا اجسام اسیدوفیلیک در مناطق نکروزه مشاهده می‌شود. در مجاورت سلول‌های کبدی تخریب شده، ماکروفاژهای حاوی پیگمان لیپوفوشین به همراه پیشرفت بیماری، مشاهده می‌شوند. بر اثر بزرگ‌شدن یا نکروز سلول‌های کبدی ممکن است از هم گسیختگی مجرای کوچک صفراوی یا انسداد مجرای صفراوی رخ دهد. حفظ شبکه رتیکولوم سبب ترمیم سلول‌های کبدی می‌گردد و ساختمان منظم لوبول کبدی مجدداً ترمیم می‌شود. طی مدت ۱۲-۸ هفته بافت کبدی آسیب دیده ترمیم می‌شود.

ممکن است ناقلین مزمن HBsAg شواهدی از بیماری کبدی داشته باشند و یا فاقد شواهد باشند. متعاقب هپاتیت B حاد در ۱۰-۸ درصد بیماران بزرگسال ممکن است هپاتیت ویروسی پایدار (غیر بهبودیابنده) که بیماری خفیف و خوش‌خیمی است ایجاد شود. در این حالت مقادیر غیرطبیعی ترانس‌آمینازها به صورت اسپورادیک و بزرگی کبد مشاهده می‌شود. ساختمان لوبولی کبد از لحاظ بافت‌شناسی همچنان حفظ شده و با التهاب مجاری کبدی، سلول‌های کبدی رنگ‌پریده و متورم (آرایش سنگ‌فرشی) و فیبروز به مقدار کم یا بدون فیبروز همراه می‌باشد. در حاملین بدون علامت، این علائم به فراوانی مشاهده می‌شود و معمولاً به سمت سیروز کبدی پیشرفت نکرده و پیش‌آگهی خوبی دارد.

مشخصات بیماری هپاتیت مزمن فعال (مهاجم)، طیفی از تغییرات بافتی شامل التهاب و نکروز تا متلاشی‌شدن شبکه طبیعی و رابط بین مدخل سه راه کبدی یا وریدهای آن می‌باشد. HBsAg در ۱۵-۱۰ درصد از این بیماران مشاهده می‌شود که پیش‌آگهی خوبی ندارد و به سمت سیروز کبدی پیشرفت می‌کند.

گاهی در طی هپاتیت ویروسی حاد و بر اثر تخریب گسترده ناشی از آن، سلول‌های کبدی ترمیم نمی‌شوند. این حالت نکروز برق‌آسا یا وسیع سلول‌های کبدی، در ۲-۱ درصد بیماران یرقانی مبتلا به هپاتیت B مشاهده می‌گردد و در افرادی که با HDV آلوده هستند نسبت به افرادی که با HDV آلوده نمی‌باشند، ۱۰ برابر بیشتر است.

هیچ یک از ویروس‌های هپاتیت، آسیب سلولی مشخصی ایجاد نمی‌کنند و تصور بر این است که آسیب سلول‌های کبدی ناشی از مکانیسم‌های پاسخ سیستم ایمنی میزبان می‌باشد.

جدول ۴-۳۵. خصوصیات اپیدمیولوژی و بالینی هپاتیت ویروسی A، B و C

خصوصیات	هپاتیت ویروسی نوع A	هپاتیت ویروسی نوع B	هپاتیت ویروسی نوع C
دوره کمون	۱۰-۵۰ روز (به طور متوسط ۲۵-۳۰ روز)	۵۰-۱۸۰ روز (به طور متوسط ۶۰-۹۰ روز)	۱۵-۶۰ روز (متوسط ۵۰ روز)
توزیع سنی	کودکان[1]، بالغین جوان	سنین ۱۵-۲۹ سال[2]، خردسالان	بالغین[2]
شیوع فصلی	در تمام طول سال شیوع دارد اما اوج آن در پاییز است	در تمام طول سال	در تمام طول سال
راه انتقال	عمدتاً مدفوعی - دهانی	عمدتاً تزریقی	عمدتاً تزریقی
وجود ویروس در خون	۲ هفته قبل تا یک هفته یا کمتر بعد از یرقان	ماه‌ها تا سال‌ها	ماه‌ها تا سال‌ها
وجود ویروس در مدفوع	۲ هفته قبل تا دو هفته بعد از یرقان	وجود ندارد	احتمالاً وجود ندارد
وجود ویروس در ادرار	بندرت	وجود ندارد	احتمالاً وجود ندارد
وجود ویروس در بزاق و مایع منی	بندرت (بزاقی)	اکثراً وجود دارد	وجود دارد (بزاق)
یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی			
شروع بیماری	ناگهانی	تدریجی	تدریجی
تب بیش از ۳۸°C	شایع	شیوع کمتری دارد	شیوع کمتری دارد
مدت بالابودن			
آمینوترانسفرازها	۱-۳ هفته	۱-۶+ ماه	۱-۶+ ماه
ایمونوگلوبولین‌ها (سطح IgM)	بالا	طبیعی و یا به طور خفیف بالاست	طبیعی یا به طور خفیف بالاست
عوارض	شایع نیست و تمایل به مزمن‌شدن ندارد	در ۵-۱۰ درصد موارد مزمن می‌شود	در ۷۰-۹۰ درصد موارد مزمن می‌شود
میزان مرگ و میر (موارد یرقانی)	کمتر از ۰/۵ درصد	کمتر از ۱-۲ درصد	۰/۵-۱ درصد
ایمنی:			
هم‌تیپ	دارد	دارد	احتمالاً ندارد
غیر هم‌تیپ	ندارد	ندارد	ندارد
مدت ایمنی	احتمالاً در تمام طول عمر	احتمالاً تمام طول عمر	احتمالاً تمام عمر
پیشگیری با ایمونوگلوبولین داخل عضلانی (IG، گاما گلوبولین، ISG)	همیشه مانع از بروز یرقان می‌شود	فقط در صورتی که غلظت ایمونوگلوبولین علیه HBV کافی باشد، قادر است از بروز یرقان ممانعت کند	فقط در صورتی که غلظت ایمونوگلوبولین علیه HCV کافی باشد، قادر است از بروز یرقان ممانعت کند

HBsAg، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B؛ HBV، ویروس هپاتیت B؛ IG، ایمونوگلوبولین؛ IgM، ایمونوگلوبولین M؛ ISG، ایمونوگلوبولین سرمی.

1. در کودکان هپاتیت بدون یرقان شایع است.

2. در گروه سنی ۱۵-۲۹ سال، اغلب هپاتیت B و C در ارتباط با مصرف داروهای غیرمجاز و یا بی‌بند و باری جنسی می‌باشد. بیمارانی که در اثر انتقال خون به عفونت HBV یا HCV مبتلا می‌گردند، معمولاً سن آنها بالاتر از ۲۹ سال است.

ویروس‌های هپاتیت B و C هر دو در پیشرفت سرطان کبد نقش دارند که ممکن است چند سال (۶۰-۱۵ سال) پس از عفونت مزمن روی دهد.

یافته‌های بالینی

در جدول ۴-۳۵ ویژگی‌های بالینی عفونت‌های HAV، HBV و HCV خلاصه شده است (جدول ۴-۳۵). در هر مورد، تمایز و افتراق علایم بالینی هپاتیتی که توسط ویروس‌های مختلف ایجاد می‌شود، مشاهده نمی‌گردد.

بیماری‌های ویروسی دیگری که ممکن است به صورت هپاتیت تظاهر نمایند شامل: منونوکلئوز عفونی، تب زرد، عفونت سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، سرخجه و بعضی از عفونت‌های انتروویروس‌ها می‌باشد. ممکن است بدنبال عوارض ناشی از بیماری‌های لپتوسپیروز، سیفیلیس، سل، توکسوپلاسموز و آمیبیاز هپاتیت رخ دهد که با داروهای اختصاصی این بیماریها درمان می‌شوند. عواملی که در بروز هپاتیت به صورت غیرعفونی نقش دارند شامل: انسداد صفراوی، سیروز صفراوی اولیه، بیماری ویلسون، مسمومیت دارویی و واکنش‌های افزایش حساسیت نسبت به داروها می‌باشند.

در هپاتیت ویروسی زردی یا یرقان اغلب بعد از علایم گوارشی مانند تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی شدید و تب خفیف مشاهده می‌شود. یرقان ناشی از هپاتیت چند روز بعد از مرحله اولیه بیماری ظاهر می‌شود، اما هپاتیت بدون یرقان شایع‌تر است.

تظاهرات خارج کبدی هپاتیت ویروسی (عمدتاً هپاتیت B) شامل: ۱) مرحله مقدماتی مشابه بیماری سرمی گذرا که موقتی است همراه با علایم تب، بثورات پوستی و پلی‌آرتریت ۲) واسکولیت نکروز دهنده یا پلی‌آرتریت گره‌ای، ۳) گلومرولونفریت می‌باشد. ممکن است علت این سندرم‌ها کمپلکس‌های ایمنی موجود در خون باشند. بیماری‌هایی که با عفونت‌های مزمن HCV همراه هستند شامل کرایوگلوبولینمی مختلط و گلومرولونفریت می‌باشد. در عفونت‌های ویروس هپاتیت A علایم خارج کبدی شایع نیست.

هپاتیت ویروسی بدون عارضه بندرت بدون بهبودی بیش از ۱۰ هفته ادامه دارد. عود بیماری در ۲۰-۵ درصد موارد مشاهده می‌شود که با اختلالاتی در اعمال کبد، با یا بدون عود علایم بالینی همراه است.

در هر یک از انواع هپاتیت ویروسی دورهٔ متوسط کمون متفاوت است (جدول ۴-۳۵). با وجود این، دورهٔ کمون مشترک قابل ملاحظه‌ای در بین آنها موجود نیست و بیمار ممکن است نداند که چه موقعی در معرض عفونت قرار گرفته است. بنابراین در شناسایی عامل ویروسی خاص دورهٔ کمون بیماری مفید نیست.

بیماری هپاتیت A، اغلب به طور ناگهانی بروز می‌نماید (طی ۲۴ ساعت)، اما بروز بیماری هپاتیت B و C تدریجی است. در بیشتر موارد هپاتیت A، بهبودی کامل ایجاد می‌شود و مزمن‌شدن بیماری تاکنون گزارش نشده است (جدول ۵-۳۵). بیماری هپاتیت A در بزرگسالان نسبت به کودکان شدیدتر است، به طوری که در اغلب موارد بیماری کودکان به آن توجهی نمی‌گردد. حدود ۴-۱ ماه بعد از کاهش علایم اولیه بیماری ممکن است عود عفونت ویروس هپاتیت A رخ دهد.

در عفونت بالینی با ویروس هپاتیت B ممکن است بهبودی کامل حاصل گردد یا به سمت هپاتیت مزمن پیشرفت نماید و گاهی به ندرت بر اثر هپاتیت برق‌آسا مرگ رخ می‌دهد. ۸۰-۶۵ درصد از موارد عفونت در بالغین به صورت عفونت مخفی است و حدود ۹۵-۹۰ درصد از بیماران، به‌طور کامل بهبود می‌یابند. در مقابل، ۹۵-۸۰ درصد از نوزادان و کودکان کم‌سن که با ویروس هپاتیت B آلوده می‌گردند، ناقلین مزمن خواهند بود (جدول ۶-۳۵) و از نظر سرمی HBsAg مثبت می‌مانند. اکثر افرادی که به عفونت مزمن هپاتیت B مبتلا می‌گردند سالیان متمادی بدون علامت باقی می‌مانند. افراد ممکن است شواهد بیوشیمیایی و بافت‌شناسی بیماری کبدی را داشته یا فاقد آن باشند. ناقلین مزمن در خطر پیشرفت سرطان کبدی می‌باشند.

گاهی هپاتیت برق‌آسا در طی هپاتیت حاد ویروسی رخ می‌دهد و در بیمارانی که سابقهٔ قبلی ابتلا به بیماری کبدی را ندارند، طی ۸ هفته اول بیماری دیده می‌شود و در این حالت به آن آنسفالوپاتی کبدی می‌گویند که در ۹۰-۷۰ درصد موارد به مرگ منجر می‌گردد و افراد بالای ۴۰ سال در خطر مرگ هستند. هپاتیت برق‌آسای ویروس هپاتیت B معمولاً با عوامل دیگری مانند HDV همراه است. در اکثر بیمارانی که زنده می‌مانند، پارانشیم بافت کبد و عملکرد آن ترمیم شده و به حالت طبیعی برمی‌گردد. بیماری برق‌آسا به ندرت با عفونت‌های HCV و HAV رخ می‌دهند.

هپاتیت C معمولاً علایم بالینی خفیفی دارد و فقط آنزیم‌های کبدی افزایش مختصری می‌یابند. بستری شدن در بیمارستان معمولاً شایع نیست و یرقان در کمتر از ۲۵ درصد بیماران ایجاد می‌شود. علیرغم بیماری خفیف، تعداد زیادی از این بیماران (حدود ۹۰-۷۰ درصد) به بیماری مزمن کبدی مبتلا می‌گردند. اکثر بیماران، علایم بالینی نشان نمی‌دهند؛ اما بررسی

جدول ۵-۳۵. نتایج عفونت با ویروس هپاتیت A

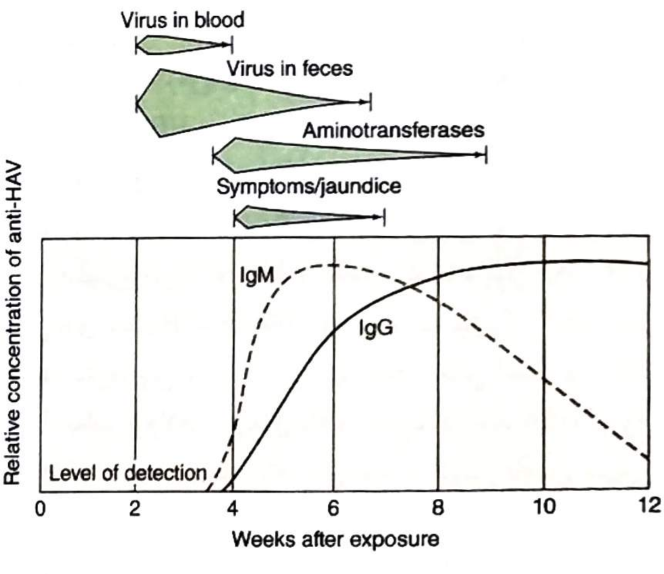
نتیجه	کودکان	بزرگسالان
عفونت مخفی (بدون علامت)	۹۵-۸۰ درصد	۲۵-۱۰ درصد
بیماری همراه با یرقان	۲۰-۵ درصد	۹۰-۷۵ درصد
بهبودی کامل	بیش از ۹۸ درصد	بیش از ۹۸ درصد
بیماری مزمن	وجود ندارد	وجود ندارد
میزان مرگ و میر	۰/۱ درصد	۲/۱-۰/۳ درصد

جدول ۶-۳۵. انتقال ویروس هپاتیت B و طیف نتایج عفونت

خصوصیات	راه انتقال[1] عمودی (آسیا)	تماس (آفریقا)	تزریقی، تماس جنسی
سن عفونت	نوزادان، شیرخواران	بچه‌های جوان	جوانان، بالغین
بهبودی از عفونت حاد	۵ درصد	۲۰ درصد	۹۵-۹۰ درصد
پیشرفت به سمت عفونت مزمن	۹۵ درصد	۸۰ درصد	۱۰-۵ درصد
ناقلین مزمن[2] (درصد افراد جامعه)	۲۰-۱۰ درصد	۲۰-۱۰ درصد	۰/۵ درصد

1. در کشورهای آندمیک، انتقال عمودی یا ناشی از تماس رخ می‌دهد. انتقال تزریقی یا تماس جنسی در کشورهای غیرآندمیک مهم می‌باشد.

2. در معرض خطر سرطان سلول‌های کبدی



شکل ۷-۳۵. رخدادهای ایمونولوژیک و بیولوژیک مرتبط با ویروس هپاتیت A. IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.

بافت‌شناسی اغلب شواهدی از هپاتیت مزمن به خصوص در افرادی که بیماری را بعد از انتقال خون آلوده کسب کرده‌اند، نشان می‌دهد. برخی از بیماران (۵۰-۲۰ درصد) به سیروز کبدی مبتلا می‌شوند و در دوره‌های بعدی با خطر سرطان سلول‌های کبدی (۲۵-۵ درصد) مواجه می‌باشند. حدود ۴۰ درصد از موارد بیماری مزمن کبدی در ارتباط با عفونت HCV می‌باشد. در آمریکا سالانه علت ۸ تا ۱۰ هزار مرگ می‌باشد. در اثر عفونت با ویروس هپاتیت C بیماری کبدی غیرقابل درمان ایجاد می‌شود، که پیوند کبد در بالغین شایعترین شاخص می‌باشد.

خصوصیات آزمایشگاهی

هپاتیت با بیوپسی کبد قابل شناسایی است. آزمایشاتی مثل آلانین آمینوترانسفراز سرمی (ALT یا AST)، و بیلی‌روبین که فعالیت غیرطبیعی کبد را نشان می‌دهند، یافته‌های بالینی و اپیدمیولوژی، آسیب‌شناسی را تکمیل می‌نمایند.

الف) هپاتیت A

بعد از آلودگی با ویروس هپاتیت A رویدادهای بالینی، ویروس‌شناسی و سرولوژی رخ می‌دهند که در شکل ۷-۳۵ نشان داده شده است. با استفاده از میکروسکوپ ایمونوالکترون می‌توان ذرات ویروسی را در مدفوع مبتلایان به هپاتیت A مشاهده نمود (شکل ۱-۳۵). این ویروس در ابتدای مراحل بیماری ظاهر شده و دو هفته بعد از شروع یرقان ناپدید می‌گردد.

جدول ۷-۳۵. تفسیر شاخص‌های سرولوژی هپاتیت A، C و D در بیماران مبتلا به هپاتیت

نتایج آزمایش	تفسیر
Anti-HAV-IgM مثبت	عفونت حاد با HAV
Anti-HAV IgG مثبت	عفونت قبلی با HAV
Anti-HCV مثبت	عفونت اخیر یا قبلی با HCV
HBs-Ag مثبت و Anti-HD مثبت	عفونت با HDV
anti-HBcIgM مثبت و Anti-HD مثبت	عفونت همزمان با HDV و HBV
anti-HBcIgM منفی و Anti-HD مثبت	سوپرایـنفکشن عـفونت HBV با HDV

Anti-HAV، آنـتی‌بادی ضـد ویـروس هـپاتیت A (HAV)؛ anti-HBc، آنتی‌بادی عـلیه آنـتی‌ژن core هـپاتیت B؛ anti-HCV، آنـتی‌بادی عـلیه ویروس هپاتیت C (HCV)؛ anti-HD، آنتی‌بادی علیه ویروس هپاتیت D (HDV)؛ HBcAg، آنتی‌ژن core هـپاتیت B؛ HBsAg، آنـتی‌ژن سـطحی هـپاتیت B؛ HBV، ویـروس هـپاتیت B؛ IgG، ایـمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.

ویـروس هـپاتیت A را مـی‌توان تـوسط ایـمونواسی، هیبریداسیون اسید نوکلئیک یا روش PCR در کبد، مدفوع، صفرا و خون افرادی که به طور طبیعی آلوده شده‌اند و در پریمات‌های غیرانسانی که به طور تجربی آلوده شده‌اند، شناسایی نمود. حدود ۲ هفته قبل از بروز اختلالات در آنزیم‌های کبد حداکثر میزان ویروس هپاتیت A در مدفوع مشاهده می‌شود.

آنتی‌بادی علیه HAV از نوع IgM طی فاز حاد بیماری ظاهر می‌شود و مقدار آن حدود ۲ هفته بعد از افزایش آنزیم‌های کبدی به حداکثر می‌رسد (جدول ۷-۳۵). سطح آنتی‌بادی از نوع IgM علیه این ویروس طی ۶-۳ ماه به حد غیرقابل مشاهده کاهش می‌یابد. آنتی‌بادی عـلیه HAV از نـوع IgG بـه مـحض بـروز بیماری ظاهر شده و به مدت چندین دهه باقی می‌ماند. بنابراین تشخیص هپاتیت A با تعیین آنتی‌بادی IgM در خون فردی که به بیماری حاد مبتلاست، تأیید می‌گردد. الایـزا روش انـتخابی سنجش آنتی‌بادی HAV می‌باشد.

ب) هپاتیت B

در شکل ۸-۳۵ و جدول ۸-۳۵ رخدادهای بالینی و سرولوژی بعد از آلودگی با ویروس هپاتیت Bنشان داده شده است. فعالیت DNA پلی‌مراز ویروس هپاتیت B و HBeAg که نشان‌دهندهٔ مرحله ویرمی هپاتیت B است، در اوایـل دوره کـمون و مـدت کوتاهی بعد از ظهور اولین HBsAg مشاهده می‌شود. در مرحله اولیه عفونت ممکن است در خون بیمار غلظت بالایی از ذرات HBV (بیش از 10^{10} ذره ویروسی در هر میلی‌لیتر) وجود داشته باشد و بیشترین احتمال انتقال بیماری در این هنگام وجود دارد. با پیشرفت شواهد بالینی و بیوشیمیایی هپاتیت، HBsAg معمولاً ۲ تا ۶ هفته قابل شناسایی است و در تمام دوره بالینی بیماری پایدار است. پاک‌شدن و حذف HBsAg ظاهراً مرتبط با بهبودی از بیماری است، ولی برخی از بیماران هـمچنان دارای عـفونت مخفی HBV با سطوح قابل تشخیص HBV DNA بوده و هنوز می‌توانند ویروس را منتقل نمایند.

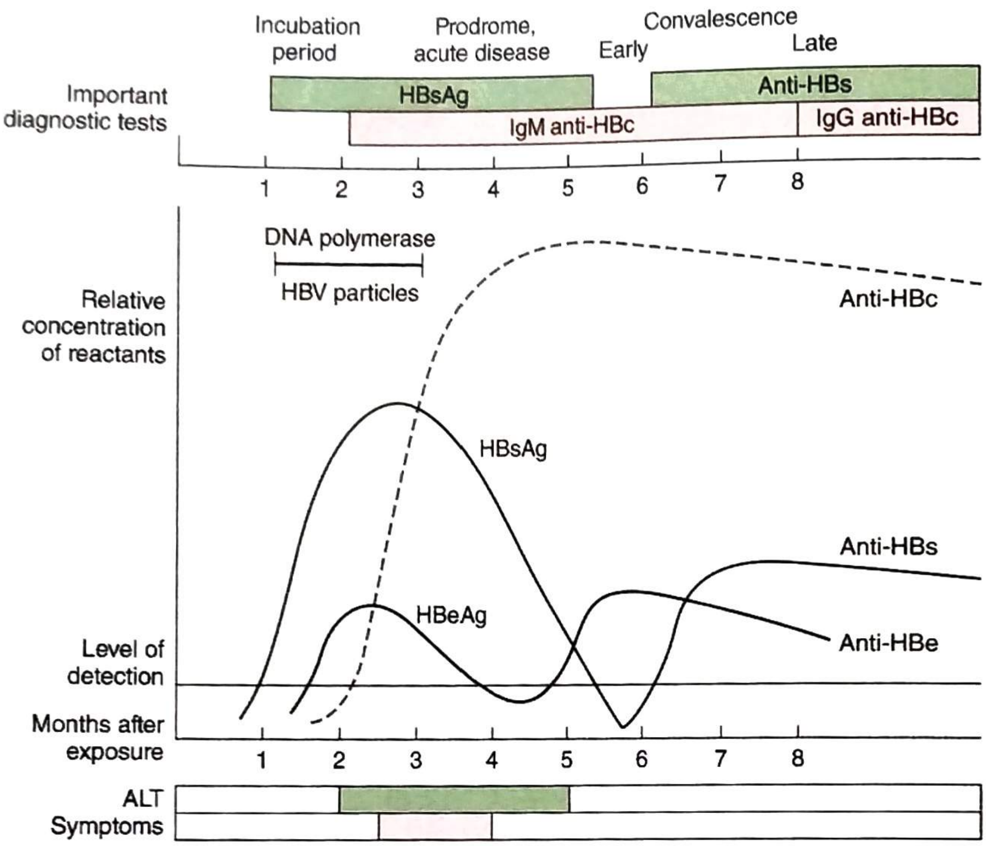
سطح بالای آنتی‌بادی علیه HBc از نوع IgM اغلب به هنگام شروع علایم بالینی ظاهر می‌شود. به دلیل اینکه ایـن آنـتی‌بادی علیه بخش داخلی ویروس هپاتیت B که ۲۷ نانومتر قطر دارد تولید می‌شود، وجود آن در سرم فرد نشان‌دهندهٔ تکثیر و همانندسازی ویروس می‌باشد. پس از ظهور HBsAg طی مدت کوتاهی ابتدا آنتی‌بادی علیه آن ظاهر می‌شود. در ابتدا این آنتی‌بادی با غلظت کم ظاهر می‌شود. آنتی‌بادی علیه HBeAg قبل از ناپدیدشدن HBsAg، جایگزین HBeAg می‌شود که نشـانهٔ شـروع بـهبود بیماری می‌باشد. به هر حال، برخی از بیماران می‌تواننـد ایـجاد هــپاتیت‌های مـزمن HBeAg مـنفی بـه واسـطهٔ [دارا بـودن] موتانت‌های pre-core HBV نمایند، که معمولاً در ارتباط با یک موتاسیون کدون خاتمه در نوکلئوتید ۱۸۹۶ است که منجر به عدم تولید HBeAg ولی تداوم پیشرفت ویروس می‌شود.

ناقلین مزمن HBV افرادی هستند که با وجود HBsAg یا آنتی‌بادی ضد HBe، HBeAg آنها به مدت بیش از ۶ ماه پایدار بماند. سال‌ها پس از ناپدیدشدن HBeAg ممکن است HBsAg پایدار بماند. برخلاف تیترهای بالای آنتی‌بادی ضد HBe از نوع IgM که در بیماری حاد ظاهر می‌شود، در بیشتر ناقلین مـزمن تیترهای پایین آنتی‌بادی HBc از نوع IgM مشاهده مـی‌شود. معمولاً در سرم بیماران تا زمانی که HBsAg وجود دارد، مقادیر اندکی از DNA ویروس هپاتیت B مشاهده می‌شود.

روش الایزا مفیدترین روش جهت شـناسایی آنـتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های ویروس هپاتیت B، و روش PCR مفیدترین روش جهت تشخیص DNA ویروسی، می‌باشد.

ج) هپاتیت C

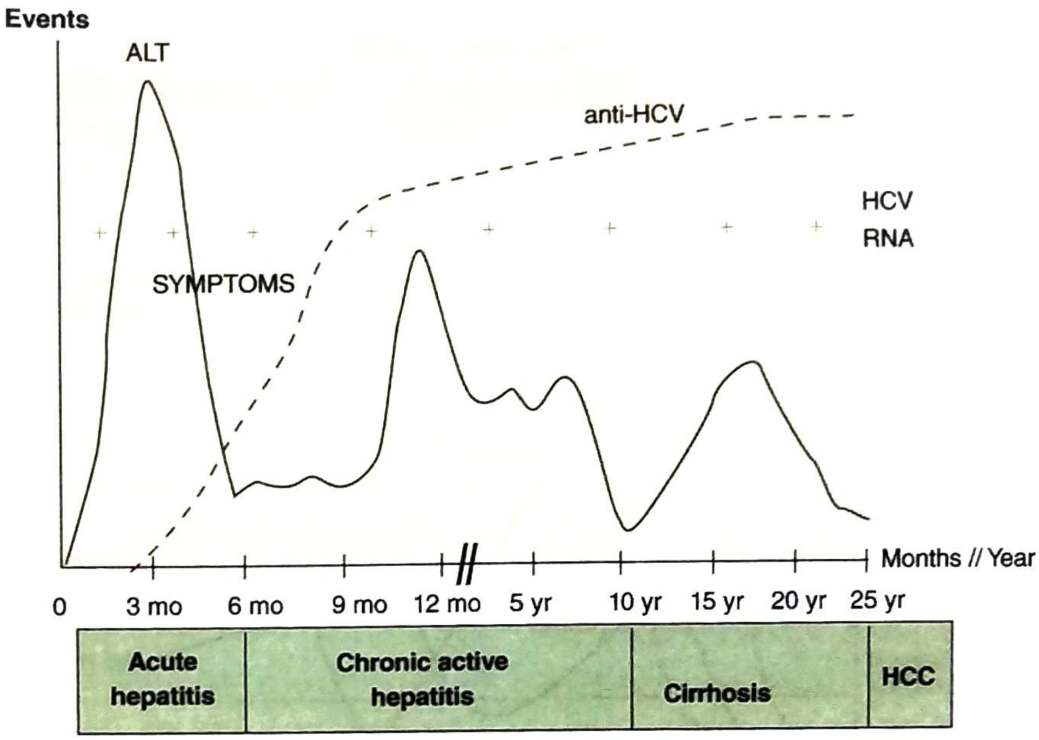
در شکل ۹-۳۵ رویدادهـای سـرولوژیکی و بـالینی کـه در اثـر عفونت‌های ویروس هپاتیت C رخ می‌دهد نشان داده شده است.



شکل ۸-۳۵. رخدادهای سرولوژیکی و بالینی که در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد ویروسی تیپ B رخ می‌دهد. در جدول ۸-۳۵ تست‌های تشخیصی معمول و تفسیر آنها ذکر شده است. ALT، آلانین آمینوترانسفراز؛ anti-HBc، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن core در هپاتیت B؛ anti-HBe، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن e در هپاتیت B؛ HBsAg، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B؛ HBV، هپاتیت B ویروس؛ IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.

جدول ۸-۳۵. تفسیر شاخص‌های سرمی ویروس هپاتیت B در مبتلایان به هپاتیت

نتایج آزمایشات			
HBsAg	**Anti-HBs**	**Anti-HBc**	**تفسیر**
مثبت	منفی	منفی	عفونت حاد HBV در مراحل اولیه، برای تأیید تشخیص ضروری است، واکنش‌های غیراختصاصی رد می‌شود
مثبت	مثبت یا منفی	مثبت	عفونت HBV، حاد یا مزمن که جهت تشخیص آن دو باید anti-HBc از نوع IgM اندازه‌گیری شود، با اندازه‌گیری سطح HBeAg و DNA ویروس هپاتیت B میزان فعالیت همانندسازی ویروس (عفونت‌زایی) مشخص می‌گردد.
منفی	مثبت	مثبت	عفونت قبلی با HBV و ایمنی به هپاتیت B را نشان می‌دهد
منفی	منفی	مثبت	تفاسیر احتمالی شامل: عفونت با HBV در گذشته دور، ناقل HBV با میزان کم آنتی‌ژن، قرارگرفتن بیمار در فاصله بین ناپدیدشدن HBsAg و پیدایش آنتی‌بادی علیه HBs [دور پنجره (Window)]، واکنش مثبت کاذب یا غیراختصاصی. بررسی باید با آنتی HBc از نوع IgM صورت گیرد و سابقه واکسینه شدن با HBsAg بررسی گردد. زمانی که آنتی‌بادی علیه HBe وجود دارد، نشان‌دهندهٔ فعالیت آنتی - HBc می‌باشد.
منفی	منفی	منفی	علت هپاتیت، عامل عفونی دیگر، یا آسیب کبدی ناشی از سموم، اختلالات ایمنی، بیماری‌های ارثی کبد یا بیماری مجاری صفراوی می‌باشد.
منفی	مثبت	منفی	پاسخ موفق تجویز واکسن جهت ایمن‌سازی علیه HBV

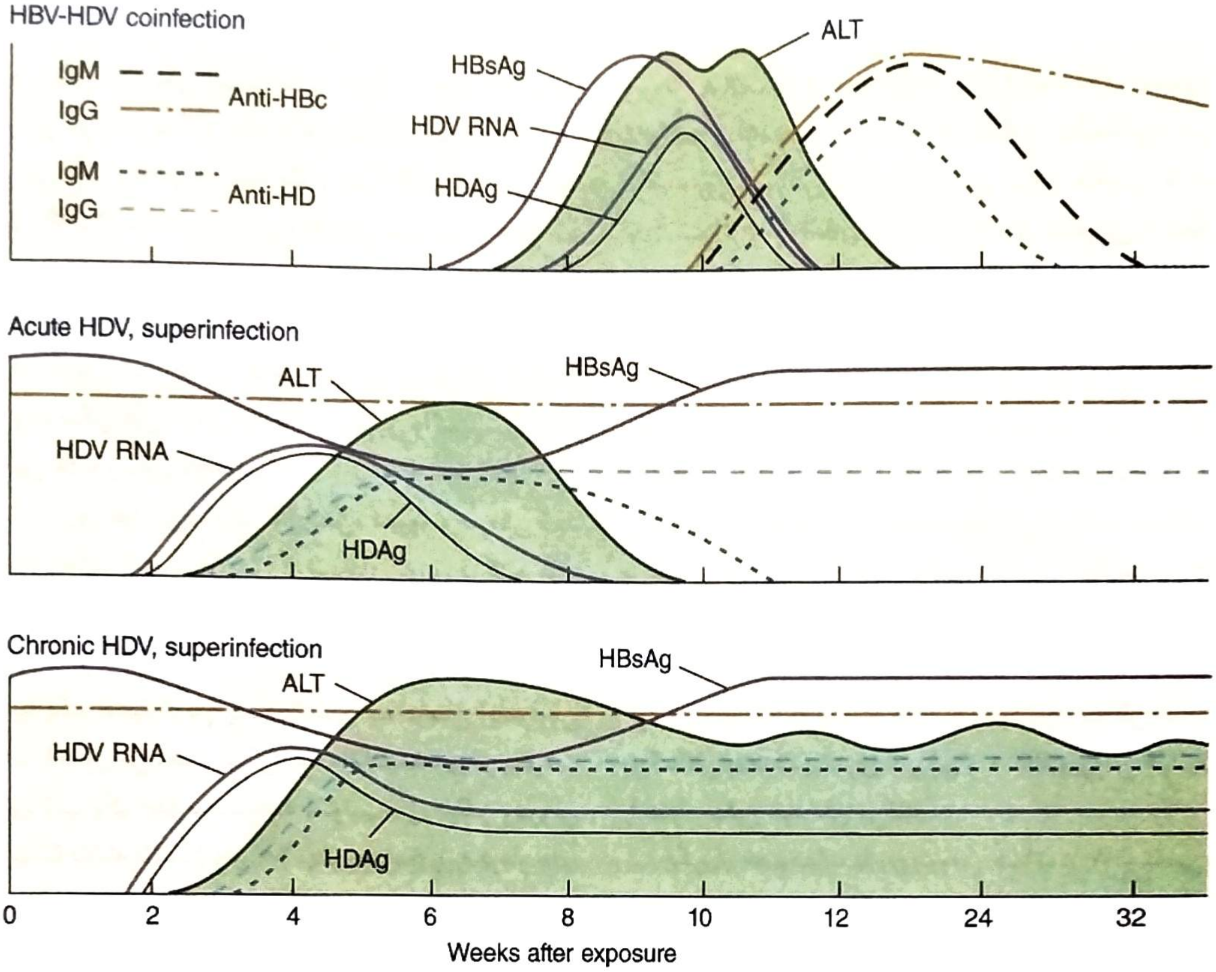


شکل ۹-۳۵. رخدادهای بالینی و سرولوژی در عفونت ویروسی هپاتیت C (HCV). آلانین آمینوترانسفراز = ALT؛ anti-HCV، آنتی‌بادی ضد HCV؛ HCC، کارسینومای هپاتوسلولار.

بیشتر عفونت‌های اولیه، علایم بالینی نداشته و یا علایم خفیفی (۲۰ تا ۳۰ درصد یرقان، ۱۰ تا ۲۰ درصد با علایم غیراختصاصی مانند بی‌اشتهایی، بی‌حالی و درد شکمی) دارند. جهت شناسایی عفونت ویروسی هپاتیت C تست‌های سرولوژی استفاده می‌شوند. روش آنزیم ایمونواسی (EIA)، قادر به شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HCV می‌باشد، اما موجب تمایز عفونت حاد، مزمن، یا بهبود یافته نمی‌گردد (جدول ۷-۳۵). با شروع علایم، در ۷۰-۵۰ درصد بیماران می‌توان آنتی‌بادی‌های ضد HCV را شناسایی کرد و در بقیه بیماران ۶-۳ هفته بعد ظاهر می‌شود. آنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین‌های مرکزی، پوشش و NS3 و NS4 تولید می‌شوند و تیتر آنها نیز نسبتاً پایین می‌باشد. روش‌های بررسی اسید نوکلئیک (RT-PCR) که قادر به شناسایی RNAی ویروس هپاتیت C در گردش می‌باشند، روشهای مفیدی هستند که به منظور تشخیص عفونت حاد بلافاصله پس از تماس و جهت غربالگری بیماران در حال دریافت درمان ضد ویروسی مفید می‌باشند. روش‌های اسید نوکلئیک همچنین جهت تعیین ژنوتیپ ویروس ایزوله شده هپاتیت C استفاده می‌گردند.

هپاتیت D

در شکل ۱۰-۳۵ و جدول ۷-۳۵ الگوی سرولوژی بعد از عفونت HDV نشان داده شده است. به دلیل اینکه عفونت HDV به وجود عفونت همزمان با HBV وابسته است، عفونت حاد نوع D به طور همزمان با عفونت HBV (مشترک) یا در فرد مبتلا به عفونت مزمن HBV به صورت عفونت بعدی (سوپراینفکشن) رخ می‌دهد. در عفونت همزمان، ممکن است تیتر آنتی‌بادی علیه HDAg که در مرحلهٔ حاد عفونت دیرتر ظاهر می‌شود، کم باشد. در این بیماران تست‌هایی برای اثبات وجود HDAg یا RNA ویروس هپاتیت D در سرم یا وجود آنتی‌بادی IgM اختصاصی علیه HDV ترجیح داده می‌شوند. تمام نشانه‌های تکثیر ویروس هپاتیت D در دورهٔ نقاهت ناپدید می‌گردد، حتی آنتی‌بادی‌های ضد HDV ممکن است بعد از چند ماه یا چند سال ناپدید شوند. با وجود این، عفونت بعدی با HDV معمولاً به عفونت پایدار ویروس هپاتیت D (بیش از ۷۰ درصد) منجر می‌گردد. میزان زیادی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG علیه ویروس هپاتیت D و همچنین مقداری RNA ویروس هپاتیت D و HDAg پایدار می‌ماند. عفونت بعدی با HDV ممکن است به هپاتیت برق‌آسا منجر گردد.



شکل ۱۰-۳۵. الگوی سرولوژی هپاتیت D بعد از عفونت همزمان یا عفونت همراه در فرد مبتلا به عفونت ویروس هپاتیت B (HBV). **بالا:** عفونت حاد همزمان هپاتیت تیپ B و D وجود دارد. **وسط:** هپاتیت حاد D با عفونت مزمن HBV همراه شده است. **پایین:** هپاتیت حاد ویروس هپاتیت D بعد از عفونت مزمن با HBV در حال پیشرفت به سمت هپاتیت مزمن از عفونت HBV. ALT، آلانین آمینوترانسفراز؛ **anti-HBC**، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن core هپاتیت B؛ anti-HD، آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن دلتا؛ HBsAg، آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B؛ **HDAg**، آنتی‌ژن دلتا؛ HDV، ویروس هپاتیت D؛ IgG، ایمونوگلوبولین G؛ IgM، ایمونوگلوبولین M.

واکنش‌های ایمنی میزبان - ویروس

در حال حاضر، شواهدی مبنی بر وجود حداقل ۵ نوع ویروس هپاتیت A، B، C، D و E وجود دارد. تصور بر این است که عفونت با هر یک از آنها، موجب حفاظت در برابر عفونت مجدد با همان تیپ می‌گردد. ویروس هپاتیت C ممکن است یک استثنا باشد؛ عفونت مجدد یا HCV ممکن است رخ دهد.

بیشتر موارد عفونت که توسط HAV ایجاد می‌گردد احتمالاً با یرقان همراه نیست و در دوران کودکی رخ می‌دهد و در پایان دورهٔ بلوغ نسبت به عفونت مجدد مقاومت زیادی وجود دارد. با وجود این، در آمریکا مطالعات سرولوژی نشان می‌دهد که با بالارفتن استانداردهای زندگی و پیشرفت اقدامات بهداشتی در برخی جوامع خاص میزان بروز عفونت ممکن است کاهش یابد. تخمین می‌زنند که در آمریکا حدود ۶۰ تا ۹۰ درصد افرادی که درآمد متوسط یا بالا دارند، به هپاتیت A حساس می‌باشند.

عفونت با فنوتیپ خاصی از ویروس هپاتیت B (مانند HBsAg/adw) سبب مصونیت نسبت به فنوتیپ‌های دیگر HBsAg می‌گردد؛ که این امر احتمالاً به علت وجود آنتی‌ژن گروه a اختصاصی مشترک در این فنوتیپ‌ها می‌باشد. مکانیسم‌های ایمونوپاتوژنیک که به پایداری عفونت ویروسی و آسیب سلول کبدی در هپاتیت نوع B منجر می‌گردد، هنوز شناسایی نشده‌اند، زیرا تصور می‌شود که ویروس باعث آسیب سلولی نمی‌شود. فرض می‌شود که آسیب سلول‌های کبدی در هنگام بیماری هپاتیت حاد نشانهٔ پاسخ ایمنی میزبان علیه سلول‌های کبدی آلوده به ویروس هپاتیت B می‌باشد.

در مزمن شدن عفونت HBV نوزادی پاسخ‌های مختلف ایمونولوژیکی و ژنتیکی میزبان دخیل است. در حدود ۹۵ درصد از نوزادان آلوده در هنگام تولد به صورت ناقل مزمن ویروس ظاهر می‌شوند و اغلب در تمام طول عمر ناقل باقی می‌مانند (جدول ۶-۳۵). با گذشت زمان و افزایش سن، میزان خطر به طور ثابت کاهش می‌یابد و در بزرگسالان به حدود ۱۰ درصد کاهش می‌یابد. احتمالاً سرطان سلول کبدی در بالغینی رخ می‌دهد که در سنین کودکی به عفونت ویروسی هپاتیت B مبتلا شده و به شکل ناقل مزمن درآمده‌اند. بنابراین واکسیناسیون باید در اولین هفته زندگی انجام شود.

تا از بروز عوارضی مانند ناقل‌شدن، سیروز و سرطان کبد جلوگیری نماید. ژنوتیپ‌های ۴-۱، تیپ‌های بارزی در کشورهای غربی می‌باشند و در برخی از ویژگی‌ها تفاوت نشان می‌دهند. ژنوتیپ ۱ در شمال آمریکا، ژاپن و اروپای غربی بارز است. ژنوتیپ یک، ضعیف‌ترین پاسخ ایمنی به درمان اینترفرون (IFN) را نشان می‌دهد و ممکن است اثرات مضری در پیشرفت بیماری تیپ یک ایدز نسبت به ژنوتیپ‌های دیگر ویروس هپاتیت C داشته باشد. ژنوتیپ ۲ بهترین پاسخ را به درمان‌های اینترفرون می‌دهد. ژنوتیپ سه بیشترین میزان پاکسازی خود به خودی را دارد. در حالی که ژنوتیپ ۴ به نظر می‌رسد بیشتر منجر به عفونت مزمن بعد از عفونت حاد گردد.

در مورد پاسخ‌های ایمنی میزبان علیه عفونت ویروس هپاتیت C، اطلاعات کمتری در دسترس است. بیشتر موارد عفونت حاد بدون علایم بالینی بوده، یا علایم بالینی کمی دارند. عفونت‌های مزمن معمولاً به صورت تدریجی و آهسته پیشرفت می‌کنند. به نظر می‌رسد که پاسخ ایمنی میزبان قادر به ممانعت از عفونت مزمن ویروس هپاتیت C نمی‌باشد.

اپیدمیولوژی

در شکل ۱۱-۳۵ توزیع جهانی عفونت‌های ناشی از ویروس‌های هپاتیت A، B و C نشان داده شده است. با توجه به جدول ۴-۳۵ بین خصوصیات اپیدمیولوژیکی هپاتیت A، B و C تفاوت‌های بارزی وجود دارد.

امروزه، خطر انتقال این ویروس‌ها از طریق تزریق خون، به دلیل بهبود آزمایش غربالگری خون، از جمله آزمون‌های اسید نوکلئیک، و جایگزین کردن اهداکنندگان داوطلب به میزان قابل توجهی در آمریکا کاهش یافته است. در سال ۲۰۱۲ خطر انتقال HBV از طریق انتقال خون ۱ به ۱/۷ میلیون مورد و خطر انتقال HCV حدود ۱ به ۷-۶ میلیون مورد گزارش گردید.

الف) هپاتیت A

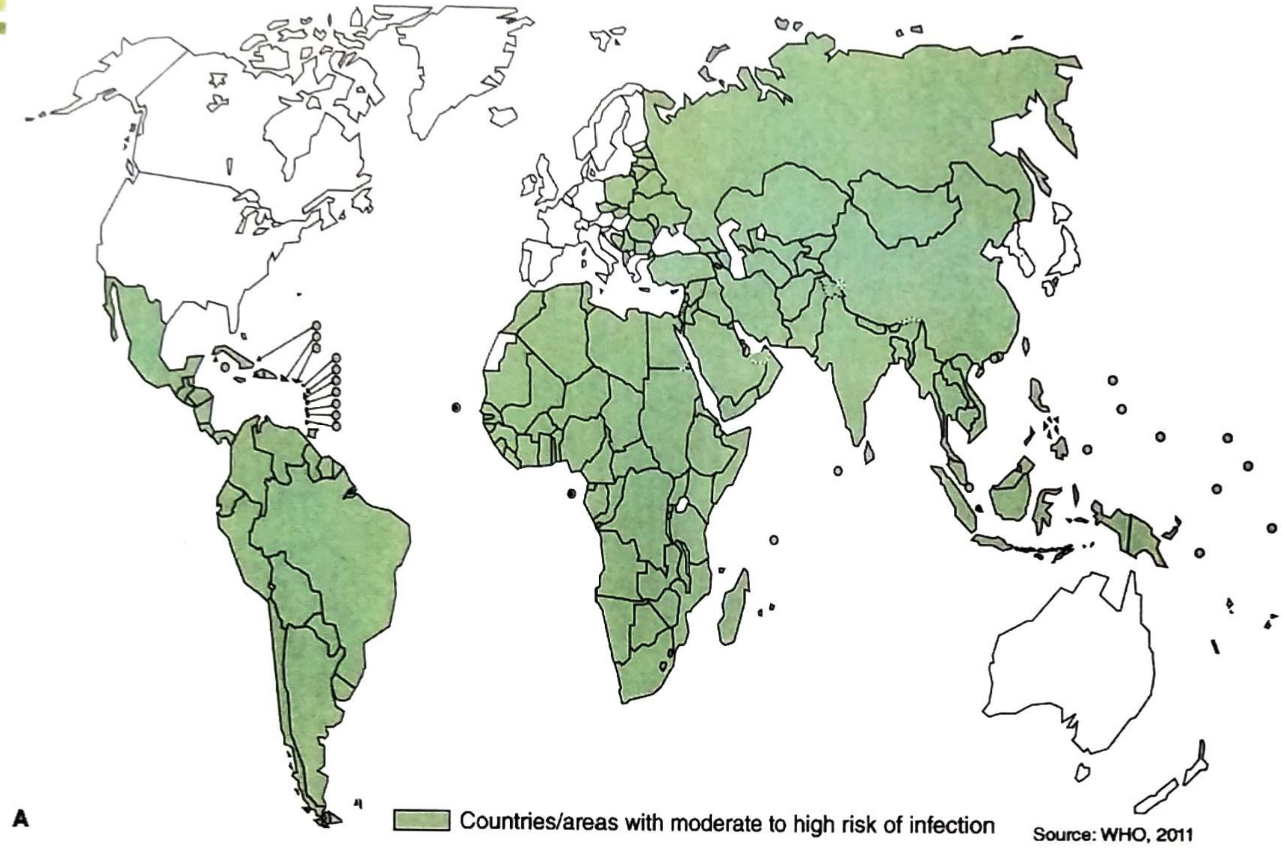
ویروس هپاتیت A در سراسر جهان وجود دارد. معمولاً در خانواده‌ها و مؤسسات عمومی، اردوگاه‌های تابستانی، مراکز مراقبت روزانه نوزادان و پرسنل نظامی شیوع هپاتیت A بیشتر است. شایع‌ترین راه انتقال ویروس، از طریق مدفوعی - دهانی و در اثر تماس‌های نزدیک بین افراد رخ می‌دهد.

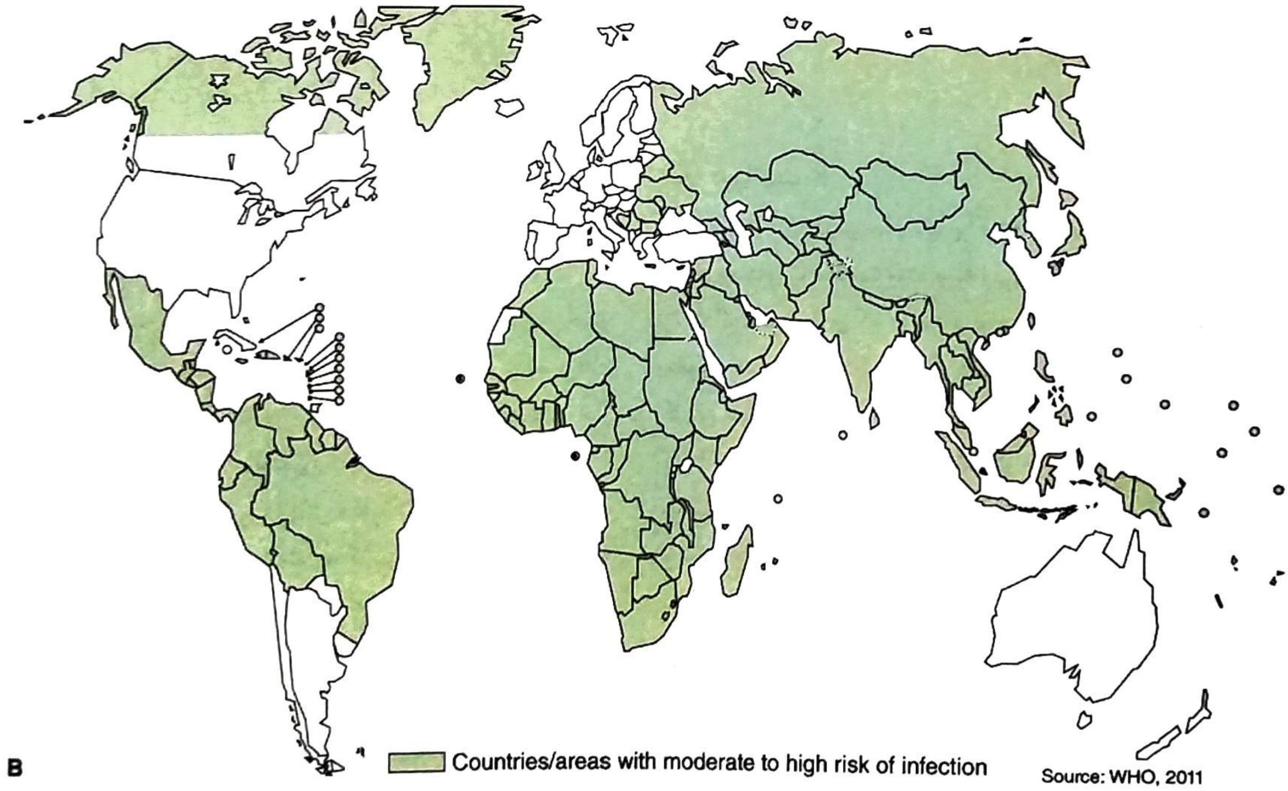
در جوامع شلوغ با سطح بهداشتی پایین، عفونت با ویروس هپاتیت A معمولاً در اوایل زندگی رخ می‌دهد و در این شرایط اکثر کودکان تا سن ۱۰ سالگی نسبت به بیماری ایمن می‌گردند. در نوزادان و کودکان کم‌سن ایجاد بیماری با علایم کلینیکی شایع نیست. بیماری هپاتیت A اغلب در کودکان بزرگتر، نوجوانان و بزرگسالان مشاهده می‌شود و بیشترین میزان عفونت با علایم بالینی در سنین بین ۱۴-۵ سالگی دیده می‌شود. در بزرگسالان نسبت موارد غیریرقانی به موارد یرقانی حدود یک به سه و در کودکان حدود ۱۲ به یک می‌باشد. با وجود این، جوانان نسبت به بزرگسالان به مدت بیشتری آنتی‌ژن و RNA ویروس هپاتیت A را همراه مدفوع خود دفع می‌کنند.

یکی از خصوصیات بارز ویروس هپاتیت A اپیدمی‌های راجعه است. اپیدمی‌های ناگهانی و وسیع هپاتیت A معمولاً ناشی از آلودگی منبع واحد (مانند آب آشامیدنی، غذا یا شیر) با مدفوع می‌باشد. اپیدمی‌های متعددی از هپاتیت بر اثر مصرف صدف‌های خام یا حلزون‌های خوراکی که از آب آلوده یا فاضلاب صید شده‌اند و به خوبی پخته نشده‌اند نیز گزارش شده است. بزرگترین اپیدمی هپاتیت A در سال ۱۹۸۸ در شانگهای رخ داد که بیش از ۳۰۰ هزار مورد هپاتیت A ناشی از مصرف صدف‌های خام و حلزون‌های پخته نشده صید شده از آب آلوده رخ داد. در سال ۱۹۹۷ در چندین ایالت آمریکا یک مورد شیوع این بیماری رخ داد که بر اثر مصرف توت فرنگی منجمد آلوده بود.

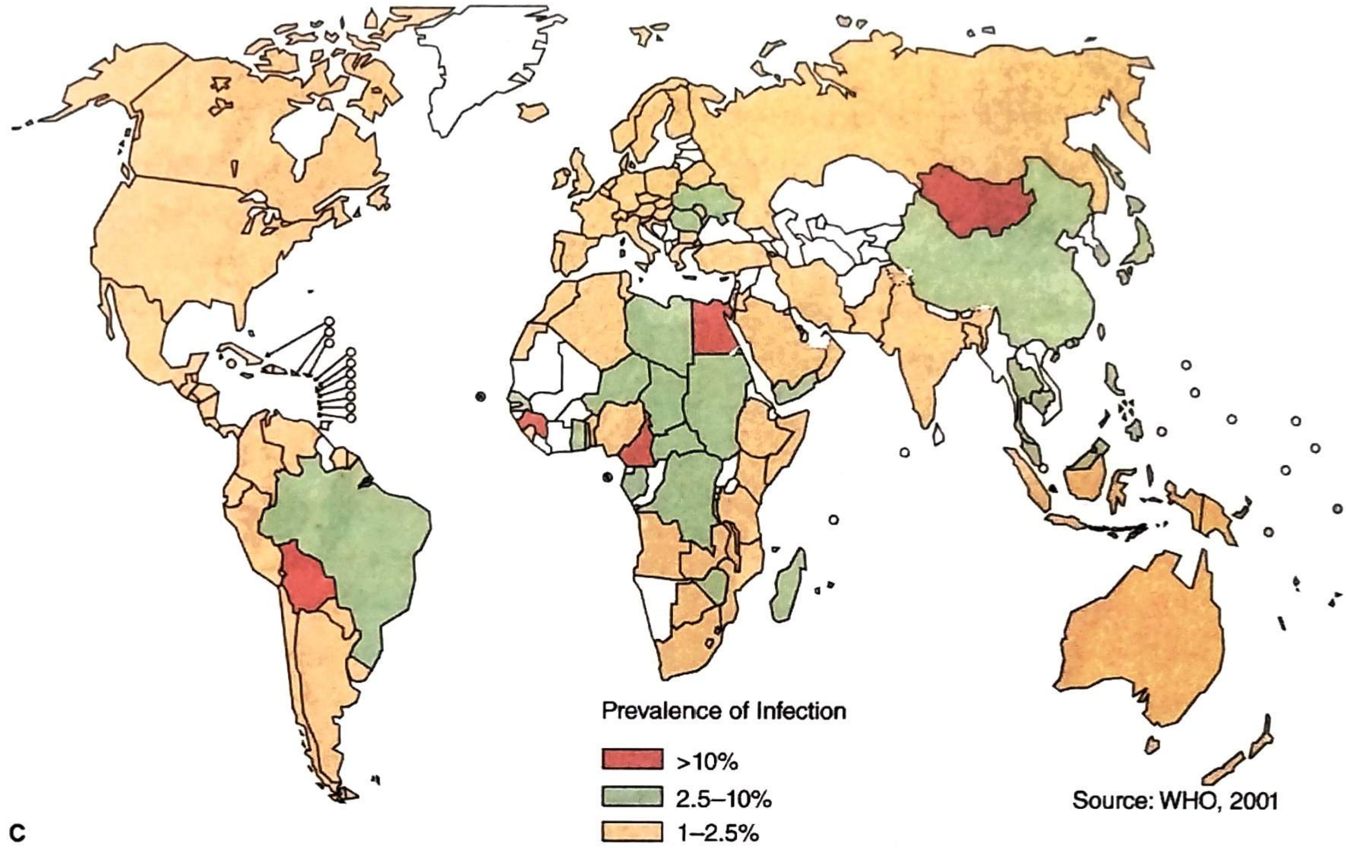
منابع دیگر عفونت پریمات‌های غیرانسانی هستند. در بیش از ۳۵ مورد شیوع بیماری، انسان‌ها بر اثر تماس نزدیک با پریمات‌ها (معمولاً شمپانزه) آلوده شده‌اند.

انتقال ویروس هپاتیت A بندرت از طریق سوزن و سرنگ آلوده یا از طریق تجویز خون آلوده صورت می‌گیرد. هپاتیت A ناشی از تزریق خون آلوده به ندرت رخ می‌دهد، زیرا مرحله ویرمی عفونت در اوایل بیماری رخ داده و کوتاه‌مدت است. غلظت ویروس در خون کم بوده و حالت ناقلی وجود ندارد. با وجود این، در سال ۱۹۹۶، یک گزارش مبنی بر انتقال HAV از طریق فاکتور انعقادی تغلیظ شده به بیماران هموفیلی گزارش شده است. در مورد انتقال HAV از طریق تماس با ادرار یا





شکل ۱۱-۳۵. توزیع جهانی ویروس‌های هپاتیت عامل بیماری انسان در سال ۲۰۰۱. A) ویروس هپاتیت A؛ B) ویروس هپاتیت B. C) ویروس هپاتیت C.



شکل ۱۱-۳۵ (ادامه). توزیع جهانی ویروس‌های هپاتیت عامل بیماری انسان در سال ۲۰۰۱. A) ویروس هپاتیت A. B) ویروس هپاتیت B. C) ویروس هپاتیت C

ترشحات نازوفارنکس شواهد کمی وجود دارد. همودیالیز در گسترش عفونت‌های هپاتیت A در بیماران یا کارمندان بخش دیالیز نقشی ندارد.

در ایالات متحده، قبل از وجود واکسن، ۲۷۱ هزار مورد عفونت را در هر سال تخمین می‌زدند. با ظهور واکسن‌های هپاتیت A میزان عفونت به طور زیادی کاهش یافته و در سال ۲۰۱۱ تعداد ۲۷۰۰ مورد تخمین زده شده است.

گروه‌های در معرض افزایش خطر اکتساب هپاتیت A شامل مسافرت از کشورهای پیشرفته به کشورهای در حال توسعه، مردان همجنس‌باز، مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی و غیرتزریقی، اشخاص دچار اختلالات فاکتور انعقادی و اشخاصی که با پریمات‌های غیرانسانی کار می‌کنند، می‌باشند. اشخاص مبتلا به بیماری مزمن کبدی در معرض افزایش خطر هپاتیت برق‌آسا می‌باشند در صورتی که عفونت هپاتیت A اتفاق بیفتد، این گروه‌ها باید واکسینه شوند.

ب) هپاتیت B

ویروس هپاتیت B در تمام دنیا پراکنده است. روش‌های انتقال و پاسخ به عفونت متفاوت بوده و به سن افراد بستگی دارد (جدول ۶-۳۵). اکثر افرادی که در دورهٔ نوزادی آلوده می‌شوند، دچار عفونت مزمن می‌گردند. این افراد در سنین بزرگسالی به بیماری کبدی مبتلا شده و در معرض خطر ابتلا به سرطان کبدی می‌باشند. بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا حامل این ویروس هستند که حدود یک میلیون نفر از آنها در آمریکا زندگی می‌کنند و ۲۵ درصد از آنها به هپاتیت مزمن فعال مبتلا می‌گردند. در دنیا سالانه ۶۰۰,۰۰۰ نفر به علت بیماری و سرطان کبد جان خود را از دست می‌دهند. روش‌های اصلی انتقال HBV در طی جنینی، شامل انتقال از یک مادر آلوده به جنین در طی زایمان و همچنین انتقال در نتیجه تماس نوزاد با فرد آلوده می‌باشد.

شیوع بالایی از عفونت‌های HBV در میان افراد آلوده به HIV وجود دارد. فراوانی ۳۶٪ از آن در سال ۲۰۰۸ در ایالات متحده گزارش شده است.

راه اصلی انتقال HBV در دوران نوزادی، انتقال از مادر آلوده به نوزاد وی حین وضع حمل و از تماس یک فرد پرورش دهندهٔ کودک به کودک طی تماس است.

در مورد عفونت با ویروس هپاتیت B، شیوع فصلی یا سنی خاصی وجود ندارد؛ اما افرادی که از داروهای تزریقی غیرمجاز و مواد مخدر استفاده می‌کنند، افرادی که در مؤسسات نگهداری می‌شوند، کارمندان سازمان بهداشت، بیمارانی که انتقال متعدد خونی داشته‌اند، بیماران پیوند اعضا و کارکنان بخش دیالیز، افرادی که روابط جنسی بی‌بند و بار دارند و نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت B در معرض خطر بیشتری می‌باشند. به دلیل اجباری‌بودن ارزیابی وجود HBsAg در خون اهداکنندگان، یرقان ناشی از هپاتیت که متعاقب انتقال خون اتفاق می‌افتد به طور قابل توجهی کاهش یافته است. مواردی از عفونت در ارتباط با سرنگ‌ها، سوزن‌ها یا تیغ‌های جراحی که به خوبی استریل نشده‌اند و حتی از طریق خالکوبی یا سوراخ‌کردن گوش نیز گزارش شده است.

در انتقال هپاتیت B روش‌های دیگری نیز وجود دارد. علاوه بر خون می‌توان در بزاق، مواد حاصل از شستشوی نازوفارنکس، منی، مایع قاعدگی و ترشحات واژن نیز HBsAg را شناسایی نمود. انتقال عفونت از افراد ناقل به افراد دیگر، به علت تماس نزدیک، از راه دهانی، تماس جنسی یا سایر تماس‌های نزدیک دیگر رخ می‌دهد. شواهد زیادی وجود دارد که بیماری از افراد بدون علامت بالینی و ناقلین HBsAg به افراد همجنس‌باز و شرکای جنسی آنها سرایت می‌کند. راه انتقال دهانی - مدفوعی به اثبات نرسیده است. باید خاطر نشان کرد که در ناقلین HBsAg مثبت ممکن است بیش از یک بیلیون ویریون در هر میلی‌لیتر مکعب خون وجود داشته باشد. این ویروس نسبت به خشکی مقاوم است. بنابراین در بیماران مبتلا به HBV باید تمامی مایعات بدن را عفونی تلقی نمود. عفونت‌های بدون علایم بالینی شایع بوده و هنوز مشخص نشده که این عفونت‌ها، خطر عمده‌ای برای کارکنان بیمارستان باشند.

میزان بروز بیماری هپاتیت B و شیوع HBsAg یا آنتی HBs در مراکز بهداشتی، درمانی (جراحان، پاتولوژیست‌ها و پزشکان دیگر، دندانپزشکان، پرستاران، کارشناسان آزمایشگاهی و کارکنان بانک خون) نسبت به افرادی که با بیماران یا فرآورده‌های خونی تماس شغلی ندارند، بیشتر است. میزان خطر سرایت عفونت از حاملین به ظاهر سالم HBsAg (به خصوص جراحان و دندانپزشکان) به بیماران تحت درمان مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که احتمال انتقال اندک باشد.

در بین بیماران و کارمندان بخش دیالیز عفونت ناشی از ویروس هپاتیت B شایع است. حدود ۵۰ درصد از بیماران کلیوی بخش دیالیز که به عفونت HBV مبتلا شده‌اند، ممکن است به صورت حاملین مزمن HBsAg در آیند، در حالی که ۲ درصد از کارمندان این بخش وضعیت ذکر شده را پیدا می‌کنند. تماس‌های خانوادگی نیز خطر انتقال عفونت را افزایش می‌دهند.

دوره کمون هپاتیت B حدود ۱۸۰-۵۰ روز است (متوسط ۹۰-۶۰ روز) و به نظر می‌رسد که دوره کمون به مقدار ویروس وارد شده و مسیر ورود بستگی دارد. به طوری که افرادی که ویروس کمتری دریافت نموده‌اند یا افرادی که از راه غیرپوستی آلوده شده‌اند، دوره کمون طولانی‌تری دارند.

ج) هپاتیت C

در سراسر جهان عفونت با ویروس هپاتیت C به طور وسیعی مشاهده شده است. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که حدود ۱ درصد جمعیت دنیا با این ویروس آلوده بوده و در برخی جوامع آفریقایی میزان شیوع آن حدود ۱۰ درصد می‌باشد. در مناطق دیگری مانند آمریکای جنوبی و آسیا میزان شیوع عفونت ویروسی هپاتیت C بالاست. تخمین زده می‌شود که در سراسر جهان بیش از ۷۰ میلیون ناقل مزمن ویروس وجود دارد که با خطر بروز سرطان کبدی، سیروز و یا هر دو مواجه می‌باشند و حدود ۳ میلیون نفر از این افراد ساکن آمریکا هستند.

HCV به طور اولیه از طریق تماس مستقیم پوستی با خون آلوده منتقل می‌شود. با وجود این، منبع ویروس هپاتیت C را در ۵۰-۱۰ درصد موارد نمی‌توان پیدا کرد. راه‌های انتقال ویروس هپاتیت C شامل: استفاده از سوزن‌های مشترک آلوده (۸۰ درصد موارد)، بیماران هموفیلی که قبل از سال ۱۹۸۷ فرآورده‌های انعقادی دریافت نموده‌اند، دریافت‌کنندگان خون از افراد آلوده به ویروس هپاتیت C، بیمارانی که تحت همودیالیز طولانی هستند (۱۰ درصد)، بیمارانی که فعالیت جنسی غیرمجاز و خطرناک دارند و کارکنان مراقبت‌های بهداشتی (۱ درصد) می‌باشند. امکان انتقال ویروس هپاتیت C از مادر به جنین وجود دارد، اما مانند ویروس هپاتیت B شایع نمی‌باشند. تخمین زده می‌شود که انتقال عمودی مادر به نوزاد از ۳٪ تا ۱۰٪ متغیر باشد. مادرانی که مقدار ویروس بالاتری از HCV را حمل می‌کنند یا با HIV عفونت همزمان دارند، با شیوع بالاتری HCV را منتقل می‌کنند. انتقال ویروس هپاتیت C از طریق ایمونوگلوبولین‌های (IG) تجاری داخل وریدی نیز مشاهده شده است و در سال ۱۹۹۴ در آمریکا باعث بروز موارد ناگهانی بیماری

شده است. در جامعه مصر شیوع عفونت ویروس هپاتیت C بالا می‌باشد (حدود ۲۰ درصد). انتقال این ویروس در مصر به دلیل تلاش‌هایی بود که جهت درمان بیماری انگلی شیستوزومیازیس (در سال‌های دهۀ ۱۹۵۰ تا دهۀ ۱۹۸۰) انجام می‌گرفت. در انتقال این ویروس استفاده از سوزن‌هایی که به درستی استریل نشده بودند، یا مکرراً استفاده می‌شدند، نقش داشت. در برخی از کشورها، عفونت ناشی از HCV نتیجه درمان‌های سنتی می‌باشد. HCV می‌تواند به یک گیرندۀ پیوند اندام از طریق استفاده از یک دهندۀ HCV - مثبت، منتقل شود.

در عفونت ناشی از ویروس هپاتیت C دورۀ کمون به طور متوسط ۷-۶ هفته است. بین تماس ویروس و مشاهده تغییر سرمی به طور متوسط ۹-۸ هفته زمان لازم است و تقریباً ۹۰درصد بیماران، آنتی‌بادی علیه ویروس را به مدت ۵ ماه خواهند داشت.

د) هپاتیت D (عامل دلتا)

ویروس هپاتیت D در سراسر جهان دیده می‌شود، اما توزیع آن یکسان نیست. در ایتالیا، خاورمیانه، قسمت مرکزی آسیا، غرب آفریقا و آمریکای جنوبی بیشترین شیوع آن گزارش شده است. تمام گروه‌های سنی به این ویروس آلوده می‌گردند. افرادی که تزریق مکرر خون داشته‌اند، افرادی که مواد مخدر تزریقی استفاده می‌کنند و اشخاصی که در تماس نزدیک با آنها هستند، در معرض خطر بالای عفونت می‌باشند.

به نظر می‌رسد راه‌های اصلی انتقال این ویروس مشابه ویروس هپاتیت B باشد، اما هپاتیت D از طریق جنسی منتقل نمی‌شود. عفونت با ویروس هپاتیت D به تکثیر ویروس هپاتیت B و سنتز HBsAg بستگی دارد، زیرا ویروس دلتا ویروس ناقصی می‌باشد و HBsAg که توسط ویروس هپاتیت B تولید می‌شود به عنوان پوشش ویروس دلتا به کار می‌رود. دورۀ کمون این بیماری بین ۱۲-۲ هفته متفاوت است و در حاملین ویروس هپاتیت B که با ویروس دلتا آلوده شده‌اند نسبت به افراد حساسی که به عفونت همزمان HBV و HDV آلوده شده‌اند، کوتاهتر است. ویروس هپاتیت D از مادر به جنین منتقل می‌شود اما خوشبختانه در بخشهایی از جهان مانند آسیا که انتقال ویروس هپاتیت B در زمان تولد رایج است این امر شایع نیست.

برای هپاتیت D دو الگوی اپیدمیولوژیک شناخته شده است. در کشورهای مدیترانه هپاتیت D در بین افراد مبتلا به هپاتیت B آندمی بوده و تصور می‌شود اکثر عفونت‌ها از طریق تماس نزدیک سرایت می‌کند. در مناطق غیرآندمیک مانند آمریکا و شمال اروپا هپاتیت D محدود به افرادی مانند معتادان مواد تزریقی و هموفیلی است که به طور مکرر خون یا فرآورده‌های خونی دریافت کرده‌اند.

هپاتیت D ممکن است به صورت اپیدمی‌های ناگهانی بروز نماید و تمام ناقلین هپاتیت B در یک منطقه را مبتلا نماید. اپیدمی‌های شدیدی که پیشرفت سریعی داشته‌اند و موارد مزمن هپاتیت B، به مدت چندین دهه در جوامع ایزوله و دورافتاده‌ای مانند Orinoco و حوضۀ رود آمازون در آمریکای جنوبی مشاهده شده‌اند. این ویروس در آمریکا در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد هپاتیت مزمن، حالت شدید هپاتیت B مزمن و هپاتیت B برق‌آسا مشاهده شده است. ۱۲-۳ درصد از اهداکنندگان خون که HBsAg مثبت می‌باشند، آنتی‌بادی ضد ویروس دلتا دارند. هپاتیت D بیماری جدیدی نیست، زیرا گلوبولین‌های تهیه شده از سرم افراد در آمریکا بیش از ۴۰ سال قبل دارای آنتی‌بادی‌هایی علیه ویروس دلتا بوده‌اند.

درمان

درمان مبتلایان به هپاتیت A، D و E، درمان علامتی یا حمایتی است و شامل فراهم نمودن فرصتی برای بهبودی و ترمیم آسیب‌های وارده به سلول کبدی می‌باشد. HBV و HCV دارای درمان‌های اختصاصی هستند، به طوری که برخی از بیماران به پاکسازی ویروس دست می‌یابند، که به پاسخ ویروسی پایدار معروف است (جدول ۷-۳۰).

الف) درمان هپاتیت B

درمان عفونت HBV برای بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن حاد به منظور ممانعت از پیشرفت فیبروز کبدی و ایجاد سرطان هپاتوسلولار پیشنهاد می‌گردد. اینترفرون آلفا- $\alpha2$- پگ‌دار شده [پلی‌اتیلن گلیکول]، انتکاویر، و تنوفوویر، درمان‌های خط اول برای هپاتیت B هستند. آزمون تعیین مقاومت می‌تواند موتاسیون‌های ویژۀ ویروسی‌ای را که انتخاب درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند تعیین نمایند. درمان با اینترفرون می‌تواند منجر به حدود ۲۵٪ کاهش میزان DNAی ویروس HBV گردد. انتکاویر یک مهارکنندۀ آنالوگ گوانوزینی پلیمراز HBV است که طی درمان می‌تواند در بیماران HBeAg مثبت حدود ۶۷٪ HBV DNA غیرقابل تشخیص و در بیماران HBeAg منفی حدود ۹۰٪ HBV DNA غیرقابل تشخیص ایجاد نماید. تنوفوویر یک مهارکنندۀ آنالوگ نوکلئوتیدی آنزیم‌های

ترانس‌کریپتاز معکوس و پلیمراز HBV است که میزان پاسخ‌دهی ۷۶٪ و ۹۳٪ به ترتیب در بیماران HBeAg– مثبت و HBeAg– منفی دارد. این میزان در سال ۵ از درمان به ترتیب به مقدار ۸۳–۶۵٪ کاهش می‌یابد.

تلبی‌وودین یک آنالوگ نوکلئوزیدی سیستین که یک عامل درمانی خط دوم بوده و مهارکنندهٔ HBV DNA– پلیمراز است. لامی‌وودین، که همچنین به عنوان 3TC معروف است، و آدفوویر، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مهارکنندهٔ پلیمرازی ویروسی هستند که عوامل خط سوم درمانی محسوب می‌شوند. پیشرفت‌های بیشتر در درمان HBV در حال دستیابی هستند، و داروهای تأیید شدهٔ بیشتری در آینده در دسترس خواهند بود. در بیماران دارای عفونت همزمان HIV و HBV، ممکن است داروهایی انتخاب شوند که هر دو پاتوژن را به طور همزمان هدف قرار دهند.

ب) درمان هپاتیت C

اینترفرون پگ‌دار شده همراه با ریباویرین درمان استاندارد برای هپاتیت C مزمن شده است. احتمال آنکه بیماران به پاسخ ویرولوژیک پایداری دست یابند به عوامل متعددی، شامل سن بیمار، تعداد ویروس، میزان فیبروز کبدی، ژنوتیپ HCV و پلی‌مرفیسم گیرنده IL-28B بیمار وابسته است. مارکرهای ژنتیکی تعیین‌گر پیش‌آگهی ضعیف، ژنوتیپ HCV-1 و پلی‌مرفیسم TT انسانی در IL-28B در rs12979860 هستند. درمان ضد ویروسی برای ۲۴ یا ۴۸ هفته، بسته به ژنوتیپ ویروسی، داده می‌شود و در مواردی که پاسخ ویرولوژیک پایدار بعید به نظر می‌رسد تا حاصل گردد، درمان متوقف می‌شود. این درمان کلاسیک منجر به پاسخ ویرولوژیک پایدار در ۳۵–۳۰٪ بیماران مبتلا به ژنوتیپ HCV-1 و ۸۰–۷۵٪ بیماران مبتلا به ژنوتیپ‌های ۲ یا ۳ می‌گردد.

توفیقات اصلی در درمان HCV با داروهای مهارگر پروتئازی نسل اول تلاپرویر و بوسه‌پرویر حاصل شده است. این داروها پروتئاز ویروسی را هدف قرار می‌دهند که پلی‌پپتید ویروسی ترجمه شده را به پروتئین‌های عملکردی می‌شکنند. این داروها برای عفونت‌های ژنوتیپ HCV-1 در همراهی با اینترفرون و ریباویرین داده می‌شوند، و نشان داده شده است که ۸۰–۶۰٪ میزان پاسخ ویرولوژیک پایدار، حتی در بیمارانی که به درمان‌های اولیه جواب نداده، می‌دهند. به هر حال این داروها کاملاً سمی بوده و مقاومت ویروسی انتخاب شده توسط آنها یک دغدغه می‌باشد.

درمان‌های ضد ویروسی HCV نسل دوم، اخیراً برای استفاده بر مبنای کارآزمایی‌های بالینی، که بیش از ۹۰٪ پاسخ ویرولوژیک پایدار می‌دهند، مورد تأیید قرار داده شده‌اند. سوفوسبوویر یک آنالوگ نوکلئوتیدی مهارکنندهٔ RNA پلیمراز ویروسی HCV است و simepravir یک مهارگر پروتئاز HCV است. این داروها دارای سمیت کمتری نسبت به داروهای نسل–اول بوده و کارایی بیشتری دارند. مطالعاتی جهت تعیین اثر موتاسیون‌های ویژهٔ ویروسی در کارایی این داروها در حال انجام است. رژیم‌های درمانی بدون– اینترفرون در حال حاضر با سمیت کلی کاهش یافته جهت درمان عفونت HCV در دسترس است.

پیوند کبد درمانی برای بیماران دچار هپاتیت مزمن B و C در مراحل شدید آسیب کبدی است. به هر حال، خطر عفونت مجدد بافت پیوندی با HBV حدود ۸۰٪ و با HCV حدود ۵۰٪، احتمالاً از طریق مخازن خارج کبدی در بدن است. به خاطر آنکه منابع کبدی اهداکنندگان دارای محدودیت است، کبدهای HBV– یا HCV– مثبت ممکن است به دریافت کنندگان دچار آسیب کبدی خط نهایی که از نظر سرولوژیک مثبت هستند پیوند داده شوند.

پیشگیری و کنترل

واکسن‌های ویروسی و فرآورده‌های ایمونوگلوبولینی حفاظتی علیه HAV و HBV موجود است. در مورد عفونت‌های ناشی از ویروس هپاتیت C در حال حاضر هیچگونه پیشگیری وجود ندارد.

الف) احتیاط‌های عمومی

اقدامات بهداشتی ساده قادر به محدود کردن خطر سرایت عفونت به کارکنان بهداشت، کارکنان آزمایشگاه و سایر موارد می‌باشند. براین اساس، باید تمام مایعات بدن، خون و مواد آلوده با HIV، HBV، HCV و سایر پاتوژن‌های خون بیمار تیمار شوند. به منظور اجتناب از تماس با این نمونه‌ها روشهایی طراحی شده است. مراقبت‌های خاص شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) در هنگام سر و کار داشتن با مواد عفونی باید از دستکش استفاده شود. (۲) در آزمایشگاه باید روپوش‌های محافظت کننده پوشید و قبل از ترک محیط کار آن را بیرون آورد. (۳) باید از ماسک و عینک محافظت کننده چشم استفاده نمود تا از پاشیدن ترشحات حاوی مواد ضد عفونی به چشم و صورت ممانعت شود. (۴) تنها از سر سوزن‌های یک بار مصرف استفاده شود. (۵) سر سوزن‌ها

باید داخل ظروف خاص حاوی مواد ضد عفونی‌کننده، بدون گذاشتن درپوش سوزن انداخته شود. (۶) سطوح محیط کار را باید با استفاده از محلول ضد عفونی و سفیدکننده از آلودگی پاکیزه نمود. (۷) کارکنان آزمایشگاه در محیط کار باید از پی‌پت کردن مواد توسط دهان، خوردن، آشامیدن و سیگارکشیدن خودداری نمایند. (۸) مواد و تجهیزات فلزی را می‌توان با اتوکلاو یا در معرض گاز اکسید اتیلن قرار دادن استریل نمود.

ب) هپاتیت ویروسی تیپ A

در سال ۱۹۹۵ در آمریکا واکسن‌های غیرفعال HAV که از کشت این ویروس‌ها در کشت سلولی تهیه شده‌اند، مجاز شناخته شد. این واکسن‌ها بی‌خطر و مؤثر بوده و برای استفاده در افراد بالای یک سال توصیه شده است.

امروزه، واکسیناسیون روتین تمام کودکان و همچنین افراد در معرض خطر بیشتر مانند مسافران بین‌المللی، مردان هم‌جنس باز و مصرف کنندگان دارو توصیه شده است.

تا ایمونیزاسیون کامل تمام گروه‌های در معرض خطر و حساس نسبت به این بیماری باید جهت پیشگیری و کنترل هپاتیت A، زنجیره انتقال عفونت را قطع و واکسیناسیون غیرفعال را به کار برد.

بروز هپاتیت A در اردوگاه‌ها یا مؤسسات عمومی اغلب نشانه عدم رعایت مسایل بهداشتی است. اقدامات بهداشتی از قبیل شستن دست‌ها، استفاده از ظروف غذای یک بار مصرف، استفاده از هیپوکلریت سدیم ۰/۵ درصد (برای مثال غلظت یک درده از سفید کننده‌های کلردار) به منظور جلوگیری از انتشار HAV در طی مرحله حاد بیماری ضروری است.

در حدود ۹۰ درصد از افراد ایمنی غیرفعال توسط ایمونوگلوبولین انسانی تهیه شده از مقدار زیادی پلاسمای افراد بالغ طبیعی ایجاد می‌شود؛ به شرطی که یک تا دو هفته بعد از آلودگی با ویروس هپاتیت A تجویز شود. با گذشت زمان اثر پیشگیری کننده آن کاهش یافته و تجویز آن پس از گذشت دو هفته از تماس با فرد بیمار یا در هنگام بروز علایم بالینی توصیه نمی‌شود. تجویز ایمونوگلوبولین در دوزهای معمولی از عفونت جلوگیری نمی‌کند، اما عفونت را کاهش یا بدون علامت بالینی می‌کند و موجب بروز ایمنی فعال علیه ویروس می‌گردد. واکسن هپاتیت A ایمنی طولانی‌تری ایجاد می‌کند و بهتر است به جای مصرف ایمونوگلوبولین مورد استفاده شود.

ج) هپاتیت B

از سال ۱۹۸۲ واکسن هپاتیت B موجود است. با خالص‌کردن HBsAg و تهیهٔ ذرات ۲۲ نانومتری از ناقلین به ظاهر سالم که HBsAg مثبت می‌باشند و غیرفعال کردن ذرات ویروسی (با فرمالین، اوره، گرما) می‌توان واکسن هپاتیت B را تهیه نمود. در کاهش عفونت ویروس هپاتیت B فرآورده‌های حاوی ذرات سالم ۲۲ نانومتری بسیار مؤثر بوده‌اند. با وجود این، هنوز در برخی از کشورها واکسن‌های تهیه شده از پلاسما استفاده می‌گردند. اما در آمریکا، واکسن‌های DNA نوترکیب جایگزین آن شده است. این واکسن‌ها شامل HBsAg می‌باشد که توسط یک DNA نوترکیب در سلول‌های مخمر یا در کشت رده‌های سلولی پیوسته پستانداران تهیه می‌شوند که در این روش HBsAg به صورت ذراتی با قطر ۳۰-۱۵ نانومتر در مخمر تولید می‌گردند. HBsAgای که در سلول مخمر تولید می‌شود، گلیکوزیله نیست. این واکسن از نظر ایجاد ایمنی در انسان و حیوان مشابه واکسن پلاسمایی می‌باشد.

امروزه پیشگیری قبل از آلودگی با واکسن تجاری هپاتیت B توسط سازمان بهداشت جهانی، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) و کمیته مشاوره در اقدامات ایمنی در مورد روش‌های ایمن‌سازی برای تمام گروه‌های حساس و در معرض خطر توصیه شده است. واکسن HBV در آمریکا، به عنوان بخشی از واکسیناسیون منظم کودکان توصیه شده است.

افراد دچار اختلالات ایمنی مانند بیماران همودیالیزی، یا اشخاصی که تحت شیمی‌درمانی سرطان قرار می‌گیرند یا افراد آلوده به ویروس ایدز معمولاً نسبت به افراد سالم پاسخ کمتری به واکسیناسیون نشان می‌دهند.

بررسی‌هایی که در مورد ایمنی غیرفعال با استفاده از ایمونوگلوبولین اختصاصی هپاتیت B (HBIG) انجام شده، نشان می‌دهد در صورتی که این ماده بلافاصله پس از آلودگی با ویروس تجویز گردد، مؤثر بوده و دارای اثر حفاظتی خواهد بود.

جهت پیشگیری قبل از آلودگی مصرف HBIG توصیه نمی‌شود، زیرا واکسن مؤثر ویروس هپاتیت B موجود است. افراد آلوده شده به این ویروس از طریق پوست یا مخاط باید بلافاصله هم HBIG و هم واکسن HBsAg را همزمان در دو نقطهٔ مختلف بدن دریافت کنند، تا ایمنی فوری توسط انتقال غیرفعال آنتی‌بادی ایجاد شده و سپس ایمنی فعال توسط واکسن فراهم گردد.

ثابت نشده که ایمونوگلوبولین جدا شده از پلاسما با روش جداسازی توسط اتانول سرد می‌تواند HBV، HAV، HCV، یا

HIV را منتقل کند. در انتقال هپاتیت B و C ایمونوگلوبولین‌های تهیه شده با سایر روشها در خارج از آمریکا دخالت داشته‌اند.

زنانی که حاملین ویروس هپاتیت B هستند، یا در دورهٔ حاملگی به هپاتیت B مبتلا شده‌اند، قادر به انتقال بیماری به نوزادان خود می‌باشند. در طی مطالعات تأثیر واکسن و HBIG در پیشگیری از هپاتیت B در نوزادان تازه متولد شده از مادرانی که HBV مثبت می‌باشند اثبات شده است. با توجه به کاهش هزینهٔ واکسن برای برنامه‌های بهداشت عمومی، در مناطق آندمیک بیماری استفاده از واکسن برای نوزادان مقدور شده است. هزینه بالای تولید HBIG استفاده از آن را در بیشتر کشورها با محدودیت مواجه نموده است.

بیماران مبتلا به هپاتیت نوع B معمولاً نیاز به نگهداری ایزوله ندارند و تا زمانی که اقدامات احتیاطی در مورد خون و ابزار و وسایل آن در آزمایشگاه به طور دقیق انجام شود، نگرانی وجود ندارد. از آنجایی که همسران و افرادی که در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به هپاتیت B حاد هستند در معرض خطر زیادی جهت اکتساب بیماری هپاتیت B می‌باشند، بنابراین، لازم است که در مورد ابتلا به عفونت و سرایت آن مطلع باشند. شواهدی وجود ندارد که کارکنان مراکز تغذیه که از نظر سرمی HBsAg مثبت ولی بدون علایم هستند، سلامت عموم مردم را به خطر اندازند.

د) هپاتیت C

برای هپاتیت C واکسنی موجود نیست. روش کنترل این بیماری بیشتر بر پایه فعالیت‌های پیشگیری بوده که خطر انتقال ویروس هپاتیت C را کاهش می‌دهد. این روش‌ها شامل غربالگری خون، پلاسما، اعضا، بافت‌ها و مایع منی اهدایی، غیرفعال کردن ویروس در فرآورده‌های تهیه شده از پلاسما؛ انجام مشاوره برای افراد با فعالیت‌های جنسی یا دارویی پرخطر؛ استفاده از روش‌های کنترل عفونت در مراکز بهداشتی و سایر محیط‌ها و آموزش بهداشت حرفه‌ای و عمومی می‌باشد.

هـ) هپاتیت D

با واکسیناسیون افراد حساس به HBV می‌توان از ابتلا آنها به هپاتیت دلتا نیز جلوگیری نمود. با وجود این، واکسیناسیون اشخاصی که حامل ویروس هپاتیت B هستند، آنها را در برابر آلودگی با ویروس هپاتیت دلتا محافظت نمی‌کند.

چکیدهٔ فصل

- پنج عامل ویروسی مختلف از عوامل مسبب هپاتیت (التهاب کبد) هستند: ویروس هپاتیت A (HAV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV) ، ویروس هپاتیت D (HDV) و ویروس هپاتیت E (HEV).
- این پنج ویروس هپاتیتی در جنس‌ها و خانواده‌های مختلف ویروسی که دارای تنوع در ویریون، خصوصیات ژنومی، و الگوهای تکثیر هستند طبقه‌بندی می‌شوند.
- HAV و HEV به وسیلهٔ تماس مدفوعی - دهانی منتقل می‌گردند در حالی‌که HBV، HCV، HDV به وسیلهٔ روش‌های تزریقی منتقل می‌گردند.
- HAV سبب طغیان‌های بیماری اغلب در کمپ‌ها یا انستیتوها می‌شود.
- در حالی‌که HBV، HCV و HDV مکرراً عفونت‌های مزمنی را بوجود می‌آورند HAV و HEV این عفونت‌ها را بوجود نمی‌آورند.
- شاخص‌های سرولوژیک به شناسایی عامل مسبب موارد خاصی از هپاتیت کمک می‌نماید.
- اغلب افراد آلوده به HBV مانند کودکان، ایجاد عفونت‌های مزمن کرده و در معرض خطر بیماری کبدی مانند بالغین هستند.
- بیشتر عفونت‌های HCV منجر به عفونت‌های مزمن حتی در بالغین می‌گردند؛ این افراد در معرض خطر پیدایش تأخیری بیماری کبدی هستند.
- بیماری کبدی در ارتباط با HCV، شایع‌ترین عامل بیماری پیوند کبد در بالغین است.
- عفونت‌های ثانویهٔ همزمان (Superinfection) HDV در ناقلین HBV ممکن‌است منجربه هپاتیت‌حاد بسیارکشنده شود.
- HBV و HCV هر دو از عوامل سرطان کبد هستند که ممکن است چندین سال پس از عفونت حاصل شود.
- واکسن‌های ویروسی ضد HAV و HBV موجود است.

سؤالات مروری

۱ - در نیویورک خانم ۲۴ ساله‌ای به خاطر یرقان در بیمارستان بستری می‌گردد. در بررسی‌ها مشخص می‌شود که به عفونت ویروسی هپاتیت C مبتلا می‌باشد. در ایالت متحده مهم‌ترین عامل خطر برای عفونت با ویروس هپاتیت C کدام است؟

(A) خالکوبی
(B) مصرف مواد مخدر تزریقی
(C) تزریق خون
(D) فعالیت جنسی
(E) کار در مراکز بهداشتی

۲ - کدام یک از تماس‌های زیر خطر عفونت هپاتیت را در پی دارد؟
(A) پرستاری که هنگام تزریق انسولین به بیمار دیابتی مبتلا به ویروس هپاتیت B، سر سوزن در دستش فرو می‌رود.
(B) خانم خانه‌داری که هنگام نظافت حمام، پوست سالم و طبیعی او با مدفوع تماس می‌یابد.
(C) تکنسین اتاق عمل که دست‌های او قاچقاچ و خراشدار است و بعد از کمک به عمل جراحی بیماری که به ویروس هپاتیت C آلوده است متوجه می‌شود که خونریزی در زیر دستکش او رخ داده است.
(D) کودکی که از فنجان مادرش که به ویروس هپاتیت A مبتلاست، آب می‌آشامد.
(E) فردی که از ساندویچی که توسط کارگر مبتلا به عفونت بدون علامت ویروس هپاتیت B تهیه شده است، مصرف می‌کند.

۳ - یک اپیدمی یرقانی ناشی از ویروس هپاتیت E در دهلی نو رخ می‌دهد. در مورد ویروس هپاتیت E کدام گزینه صحیح می‌باشد؟
(A) در جوندگان و خوک‌ها مشاهده می‌شود.
(B) این ویروس نقش مهمی در هپاتیت منتقله از طریق خون دارد.
(C) علایم بیماری آن مشابه ویروس هپاتیت C است.
(D) قادر است عفونت‌های مزمن ایجاد نماید.
(E) با افزایش خطر سرطان کبد همراه است.

۴ - تنها در بیمارانی که به عفونت حاد و یا عفونت مزمن ویروس هپاتیت B مبتلا شده‌اند ویروس هپاتیت D قابل مشاهده است. کدام یک از ویژگی‌های ویروس هپاتیت می‌باشد؟
(A) شکل موتانت ناقص ویروس هپاتیت B است.
(B) جهت تشکیل ویریون به آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B نیاز دارد.
(C) پاسخ ایمنی غیرقابل تمایز از ویروس هپاتیت B ایجاد می‌کند.
(D) ارتباطی با ویروس هپاتیت C ندارد.
(E) ژنوم DNA حلقوی دارد.

۵ - خانم ۲۳ ساله‌ای تصمیم دارد به مدت یک سال به اروپا، مصر و هند مسافرت کند و واکسن هپاتیت A استفاده می‌کند. واکسن فعلی هپاتیت A به چه صورت می‌باشد؟
(A) واکسن ویروس زندهٔ ضعیف شده
(B) واکسن DNA نوترکیب
(C) واکسن ویروسی که توسط فرمالین غیرفعال شده است
(D) واکسن زیرواحد گلیکوپروتئین پوشش ویروس
(E) پولیوویروس متقارن که در سطح خود حاوی اپی‌توپ‌های خنثی‌کننده HAV می‌باشد.

۶ - تمامی گزینه‌های زیر دربارهٔ عفونت HCV و بیماری مزمن کبدی در ایالت متحده صحیح است به جز؟
(A) عامل ۴۰ درصد بیماری‌های مزمن کبدی ویروس هپاتیت C است.
(B) در اکثر افراد آلوده به HCV (۹۰-۷۰ درصد) عفونت مزمن رخ می‌دهد.
(C) مهم‌ترین علت نقص پیوند کبدی بیماری کبدی ناشی از HCV است.
(D) در اوایل عفونت ویرمی HCV به طور ناپایدار رخ می‌دهد.
(E) بیمارانی که به ویروس هپاتیت C آلوده می‌گردند در معرض خطر بالای سرطان کبد (۵-۲۰ درصد) می‌باشند.

۷ - مرد میانسالی از بروز ناگهانی تب، تهوع و درد در ربع فوقانی سمت راست شکم شاکی است. در چند روز قبل یرقان و ادرار تیره نیز مشاهده شده است. تست آزمایشگاهی او از نظر آنتی‌بادی IgM علیه HAV مثبت بود. تفسیر پزشک چیست؟
(A) او احتمالاً عفونت را در اثر تزریق اخیر خون اکتساب نموده است.
(B) احتمالاً به هپاتیت مزمن مبتلا خواهد شد.
(C) در معرض خطر بروز سرطان سلول کبدی می‌باشد.
(D) به عفونت ناشی از ویروس هپاتیت E مقاوم خواهد بود.
(E) تا دو هفته دیگر ممکن است عفونت را به اعضای خانوادهٔ خود از طریق فرد به فرد منتقل نماید.

۸ - بیماری هپاتیت توسط چندین ویروس مختلف می‌تواند ایجاد گردد. در مورد ویروس‌های HAV، HCV، HDV و HEV کدام گزینه صحیح است؟
(A) دارای ژنوم RNA تک‌رشته‌ای هستند.
(B) عمدتاً از طریق تزریقی منتقل می‌شوند.
(C) عمدتاً از طریق مدفوعی – دهانی منتقل می‌شوند.
(D) با هپاتیت برق‌آسا مرتبط می‌باشند.

(E) در جریان عفونت مزمن توالی اسید نوکلئیک تغییر می‌یابد.

۹ - دختر دانشجوی ۳۰ ساله‌ای به دلیل تب و بی‌اشتهایی در سه روز گذشته به اورژانس مراجعه می‌کند. به نظر می‌رسد که یرقان داشته باشد. کبد او بزرگ و دارای درد می‌باشد. در آزمایشات، افزایش آمینوترانسفرازها مشاهده می‌گردد. او اظهار می‌کند که ۲ سال قبل واکسن هپاتیت B دریافت کرده است و قبلاً نیز به هپاتیت مبتلا نشده است. نتایج تست‌های سرولوژی نیز به شرح ذیل است: HAV-IgM منفی، HAV-IgG مثبت، HBsAg منفی، HBcAb منفی، HBs-Ab مثبت، HCV-Ab مثبت، صحیح‌ترین نتیجه‌گیری در مورد او کدام است؟

(A) در حال حاضر به هپاتیت A مبتلاست، به عفونت HBV مبتلا نیست و در گذشته به هپاتیت C مبتلا بوده است.

(B) در حال حاضر به هپاتیت A مبتلاست و در گذشته به عفونت HBV و HCV مبتلا بوده است.

(C) در گذشته به عفونت HAV و HCV مبتلا بوده و در حال حاضر به هپاتیت B مبتلاست.

(D) در گذشته به عفونت HAV مبتلا بوده است و عفونت HBV نداشته و اکنون نیز به هپاتیت C مبتلاست.

(E) در گذشته به عفونت HAV و HCV مبتلا بوده است و عفونت HBV نداشته است و در حال حاضر به هپاتیت E مبتلاست.

۱۰ - پرستار ۳۶ ساله‌ای از نظر HBsAg و HBeAg مثبت است. مشکل احتمالی او کدام است؟

(A) به هپاتیت حاد و مسری مبتلا است.

(B) دارای عفونت همزمان HBV و HBE دارد.

(C) به عفونت HBV مزمن مبتلا است.

(D) قبلاً به عفونت HBV مبتلا بوده و در حال حاضر فاقد عفونت می‌باشد.

(E) قبلاً با واکسن ویروس هپاتیت B تهیه شده از حاملین سالم HBsAg واکسینه شده است.

۱۱ - کدام یک از اشخاص زیر در معرض افزایش خطر عفونت HAV هستند و باید به طور روتین واکسینه گردند.

(A) اشخاصی که به کشورهایی که میزان عفونت HAV بالا است، مسافرت کرده یا کار می‌کنند.

(B) مردان هم‌جنس‌باز

(C) افرادی که داروهای غیرمجاز به صورت تزریقی و غیر تزریقی استفاده می‌کنند.

(D) اشخاصی که اختلال فاکتور انعقادی دارند.

(E) اشخاص حساسی که بیماری مزمن کبدی دارند.

(F) افراد حساسی که بیماری مزمن کبدی دارند.

(G) معلمان مدارس ابتدایی

۱۲ - تغییرات جهانی در شیوع عفونت HBV وجود دارد. کدام‌یک از مناطق جغرافیایی زیر، میزان اندمیک بودن کمی دارد(شیوع HBSAg کمتر از ۲٪)؟

(A) آسیای جنوب شرقی　(B) جزایر اقیانوس آرام

(C) اروپای شرقی　(D) استرالیا

(E) افریقای Sub-Saharan

۱۳ - به کدام‌یک از افراد زیر به دلیل داشتن خطر ابتلا به عفونت HBV، تجویز واکسن هپاتیت B توصیه نمی‌شود؟

(A) افراد فعال از نظر جنسی که ارتباط طولانی دوطرفه با همسر ندارند.

(B) مصرف کنندگان داروی تزریقی

(C) خانم‌های باردار

(D) افرادی که هم خانه افراد HBsAg مثبت می‌باشند.

(E) افرادی که تحت درمان بیماری منتقل‌شونده جنسی می‌باشند.

۱۴ - کدام‌یک از عبارات زیر در مورد HBIG صحیح نمی‌باشد؟

(A) HBIG در صورتی که به صورت دوز استاندارد استفاده شود، حفاظت موقتی ایجاد می‌کند.

(B) HBIG جایگزین واکسن هپاتیت B برای پیشگیری پس از تماس جهت جلوگیری از عفونت HBV می‌باشد.

(C) هیچ شواهدی وجود ندارد که HCV, HBV یا HIV توسط HBIG در امریکا منتقل شده باشد.

(D) HBIG به عنوان حفاظت علیه عفونت HCV به کار نمی‌رود.

۱۵ - تمامی گفته‌های زیر در رابطه با HAV صحیح هستند بجز:

(A) واکسن هپاتیت A حاوی HAV غیرفعال شده به عنوان ایمونوژن است.

(B) HAV معمولاً در کودکان عفونت بدون علامت ایجاد می‌نماید.

(C) تشخیص هپاتیت A معمولاً به وسیلهٔ جداسازی HAV در کشت سلولی صورت می‌گیرد.

(D) گاماگلوبولین جهت جلوگیری از هپاتیت A در افراد در معرض استفاده می‌شود.

۱۶ - کدامیک از موارد ذیل پیشنهادگر یک بیمار مبتلا به HBV دارای یک موتاسیون pre-core است؟

(A) HBsAg مثبت، HBsAb منفی، anti-HBc مثبت، HBeAg مثبت، DNA-HBV مثبت

(B) HBsAg مثبت، HBsAb منفی، anti-HBc مثبت، HBeAg مثبت، DNA-HBV مثبت

(C) HBsAg مثبت، HBsAb مثبت، anti-HBc مثبت، HBeAg منفی، DNA-HBV مثبت

(D) HBsAg منفی، HBsAb مثبت، anti-HBc مثبت، HBeAg منفی، DNA-HBV منفی

۱۷ - مردی ۳۵ ساله معتاد به داروهای درون عروقی، ناقل HBsAg برای ۱۰ سال بده است. در وی به شکل ناگهانی هپاتیت حاد ایجاد شد و در عرض ۱۰ روز فوت کرد. کدامیک از آزمون‌های آزمایشگاهی زیر بیشتر در تشخیص دخالت دارند؟

(A) آنتی‌بادی ضد - HBs

(B) HBeAg

(C) آنتی‌بادی Anti-HBc

(D) آنتی‌بادی ضدویروس دلتا

۱۸ - تمامی گفته‌های زیر در رابطه با HCV و HDV صحیح است بجز:

(A) HCV یک RNA ویروس مسبب هپاتیت پس از انتقال خون است.

(B) HDV به‌طور اولیه به وسیلهٔ روش مدفوعی - دهانی منتقل می‌گردد.

(C) HDV ویروس ناقصی است که تنها می‌تواند در یک سلول که همچنین با HBV آلوده شده است تکثیر نماید.

(D) افراد آلوده شده با HCV معمولاً ناقلین HCV گشته و مستعد سرطان هپاتوسلولار می‌شوند.

۱۹ - کدامیک از گفته‌های زیر دربارهٔ HBV غلط است؟

(A) تکثیر مستلزم نسخه‌برداری معکوس است.

(B) افراد آلوده ممکن است حاوی تعداد زیادی از ذرات ویروسی غیر عفونی در حال گردش در خونشان باشند.

(C) عفونت می‌تواند منجر به سیروز گردد.

(D) عفونت‌های بدون علامت می‌توانند برای سال‌ها طول بکشند.

(E) در ایالات متحده، موارد جدید عفونت به‌طور پیوسته‌ای در طول چند سال گذشته افزایش یافته است.

۲۰ - درمان هپاتیت C می‌تواند به کدام یک از کلاس‌های دارویی زیر نیاز داشته باشد؟

(A) مهارکننده‌های پروتئازی، مهارکننده‌های پلیمراز، و اینترلوکین

(B) مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی پلیمراز، مهارکننده‌های پروتئاز، و اینترفرون‌ها

(C) مهارکننده‌های نسخه‌برداری و اینترفرون‌ها

(D) مهارکننده‌های پروتئاز، مهارکننده‌های پلیمراز، و اینترفرون‌ها

(E) مهارکننده‌های ترانس‌کریپتاز معکوس و اینترفرون‌ها

پاسخ‌ها

۱- B	۲- C	۳- A	۴- B	۵- C
۶- D	۷- E	۸- A	۹- D	۱۰- A
۱۱- G	۱۲- D	۱۳- C	۱۴- B	۱۵- C
۱۶- C	۱۷- D	۱۸- B	۱۹- E	۲۰- D

فصل

۳۶ پیکورناویروس‌ها (گروه‌های انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها)

پیکورناویروس‌ها از لحاظ تعداد از بزرگترین خانواده‌های ویروسی بوده و در عین حال یکی از کوچک‌ترین ویروس‌ها می‌باشند و پیچیدگی ژنتیکی کمی دارند. دو گروه مهم از عوامل بیماریزایی انسان از جمله انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها در این خانواده قرار دارند. انتروویروس‌ها به طور گذرا در مجرای گوارشی انسان وجود دارند و ممکن است از حلق و یا قسمت انتهایی روده جدا شوند. رینوویروس‌ها مرتبط با دستگاه تنفسی هستند و عمدتاً از بینی و گلو جدا می‌گردند. پیکورناویروس‌های کمتر شایع که با بیماری‌های انسانی مرتبط می‌باشند. شامل ویروس هپاتیت A، پارکوویروس، کاردیوویروس، و آیچی‌ویروس (Aichivirus) هستند. جنس‌های متعددی از پیکورناویروس‌ها نیز با بیماری‌های حیوانات، گیاهان و حشرات در ارتباطند.

برخی از پیکورناویروس‌ها در انسان بیماریهایی همچون فلج شدید تا مننژیت آسپتیک، درد عضلات بین دنده‌ای، میوکاردیت، ضایعات پوستی وزیکولار و اگزانتمی، ضایعات پوستی - مخاطی، بیماری‌های تنفسی؛ بیماری‌های تب‌دار غیرقابل تمایز، التهاب ملتحمه چشم و بیماری شدید و منتشر نوزادان ایجاد می‌کنند. با وجود این، عفونت بدون علامت بالینی نسبت به عفونت علامتدار بالینی شایع‌تر است. به دلیل اینکه ممکن است ویروس‌های متفاوت، سندرم مشابهی ایجاد کنند، تعیین علت بیماری دشوار است و ممکن است یک پیکورناویروس بیش از یک نوع سندرم ایجاد نماید و برخی از سندرم‌های بالینی ایجاد شده توسط انتروویروس‌ها را نمی‌توان از علایم بیماری ایجاد شده توسط سایر ویروس‌ها، افتراق داد. پولیومیلیت (فلج اطفال) شدیدترین بیماری ایجاد شده توسط انتروویروس‌ها می‌باشد.

در حال حاضر جهت ریشه‌کنی کامل پولیومیلیت تلاش‌هایی در جهان در حال انجام است.

جدول ۱-۳۶. ویژگی‌های مهم پیکورناویروس‌ها

ویریون: بیست وجهی، با قطر ۳۰-۲۸ نانومتر و ۶۰ واحد دارد.
ترکیب: RNA (۳۰ درصد)، پروتئین (۷۰ درصد)
ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، حس - مثبت (positive-sense)، اندازهٔ ۸/۴kb-۷/۲، وزن مولکولی ۲/۵ میلیون دالتون، پروتئین متصل به ژنوم (VPg) دارد.
پروتئین‌ها: چهار پلی‌پپتید مهم که از تجزیه یک پروتئین پیش‌ساز بزرگ تولید می‌شوند. پروتئین‌های سطحی VP1 و VP3 مکان‌های عمده اتصال آنتی‌بادی می‌باشند. VP4 یک پروتئین داخلی است.
پوشش: ندارد
تکثیر: داخل سیتوپلاسم
خصوصیات دیگر: این خانواده شامل برخی از گونه‌های انتروویروس و رینوویروس می‌باشد که انسان و حیوانات پست‌تر را آلوده می‌سازند و موجب بیماری‌های متعددی مانند پولیومیلیت، مننژیت آسپتیک و سرماخوردگی می‌شوند.

خصوصیات پیکورناویروس‌ها

در جدول ۱-۳۶ خصوصیات مهم پیکورناویروس‌ها ذکر شده است.

ساختمان و ترکیب

ساختمان ویریون انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها شامل یک کپسید ۶۰ واحدی با تقارن بیست وجهی می‌باشد که در آن هر یک از ۴ واحد پروتئینی (VP1-VP4) پیرامون ژنوم ویروس قرار دارند. ژنوم ویروس دارای RNA تک رشته‌ای خطی به صورت پلاریته - مثبت می‌باشد (شکل ۱-۳۶). پارکوویروس‌ها (Parechoviruses) از این نظر که فقط حاوی سه پروتئین

می‌باشند و VP0به VP2 و VP4 تبدیل نمی‌شود متفاوت هستند.

ساختمان مولکولی پولیوویروس و رینوویروس با استفاده از انکسار اشعه X نشان داده شده است. این ویروس‌ها سه پروتئین بزرگ VP1، VP2، و VP3 دارند که ساختمان هسته مرکزی آنها شبیه هم است و زنجیرهٔ پپتیدی بر روی خود می‌پیچد و ساختمان لوله مانندی که حاوی ۸ زنجیر است را تشکیل می‌دهد که توسط پیوندهای هیدروژنی با ساختار بتا بارل (Beta barrel) کنار هم قرار گرفته‌اند. زنجیرهٔ آمینواسیدی مابین بتا بارل و دو انتهای پروتئین، شامل چندین حلقه می‌باشد که این حلقه‌ها محل‌های عمدهٔ گیرنده آنتی‌ژنی موجود در سطح ویریون می‌باشند و در خنثی‌سازی عفونت ویروسی نقش دارند.

در رأس هر یک از پنج ضلعی‌ها در سطح ویروس شکاف یا شیار باریکی (Canyon) وجود دارد که محل اتصال ویریون به سطح سلول میزبان می‌باشد. این شکاف باریک بوده و مولکول‌های آنتی‌بادی قادر به نفوذ به عمق این شکاف‌ها نمی‌باشند و به همین دلیل موجب محفوظ ماندن این گیرنده‌ها از تغییرات ساختمانی ناشی از آنتی‌بادی‌های میزبان می‌گردند. (شکل ۱-۳۶).

ژنوم RNA آنها از نظر اندازه بین ۷/۲kb (رینوویروس انسانی) تا ۷/۴kb (پولیوویروس، ویروس هپاتیت A)، تا ۸/۴kb (آفتوویروس) متفاوت است. در تمامی این ویروس‌ها سازمان‌دهی ژنوم مشابه است (شکل ۲-۳۶). در انتهای '۳، ژنوم این ویروس‌ها پلی‌آدنیله شده و در انتهای '۵، یک پروتئین کوچک ویروسی (VPg) که به‌طور کووالان به آن متصل است، وجود دارد.

درحالی‌که انتروویروس‌ها در pH اسیدی (pH حدود ۵-۳) به مدت ۳-۱ ساعت مقاومند، اما رینوویروس‌ها در برابر اسید ناپایدارند. محلول کلرور منیزیم، انتروویروس‌ها و برخی از رینوویروس‌ها را به حرارت مقاوم می‌کند. در انتروویروس‌ها چگالی شناوری در کلریدسزیوم حدود ۱/۳۴g/ml و رینوویروس‌های انسانی حدود ۱/۴g/ml می‌باشد.

طبقه‌بندی

خانواده **پیکورناویریده**، شامل ۱۲ جنس مشتمل بر انتروویروس (انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها)، هپاتوویروس (ویروس هپاتیت A)، کوبوویروس (Aichi virus)، پارکوویروس (پارکوویروس‌ها)، آفتوویروس (ویروس‌های عامل بیماری پا و دهان) و کاردیوویروس (کاردیوویروس‌ها) می‌باشد. عوامل مهم بیماریزای انسانی در پنج گروه اول قرار دارند. رینوویروس‌ها در گذشته در یک جنس مجزا قرار داده می‌شدند ولی امروزه به عنوان عضوی از جنس انتروویروس در نظر گرفته می‌شوند.

انتروویروس‌های انسانی بر مبنای آنالیز ترادف به هفت گونه (انتروویروس انسانی A-D و رینوویروس انسانی A-C) طبقه‌بندی می‌گردند. رده‌بندی قبلی این ویروس‌ها شامل موارد مقابل بوده است: ۱) پولیوویروس‌های تیپ ۱ تا ۳، ۲) کوکساکی ویروس‌های گروه A تیپ ۱ تا ۲۴ (تیپ‌های ۱۵، ۱۸ و ۲۳ وجود ندارند). ۳) کوکساکی ویروس‌های گروه B تیپ ۱ تا ۶ ، ۴) اکوویروس‌های تیپ ۱ تا ۳۳ (تیپ‌های ۸ ، ۱۰، ۲۲، ۲۳، ۲۸ یا ۳۴ وجود ندارند) و ۵) انتروویروس‌های تیپ ۶۸ تا ۱۱۶ (به جز تیپ ۷۲) می‌باشند (جدول ۲-۳۶). تیپ‌های جدید انتروویروس از سال ۱۹۶۹، به عنوان اعضای تیپ انتروویروس طبقه‌بندی شده‌اند و دیگر در زیر گروه کوکساکی ویروس یا اکوویروس طبقه‌بندی نمی‌شوند. اسامی محلی انتروویروس‌های قبلی نیز حفظ شده است. ویروس‌های کوکساکی A به طور اولیه در گونه‌های انتروویروس انسانی (HEV-A) و HEV-C، و ویروس‌های کوکساکی B و اکوویروس‌ها در HEV-B قرار می‌گیرند.

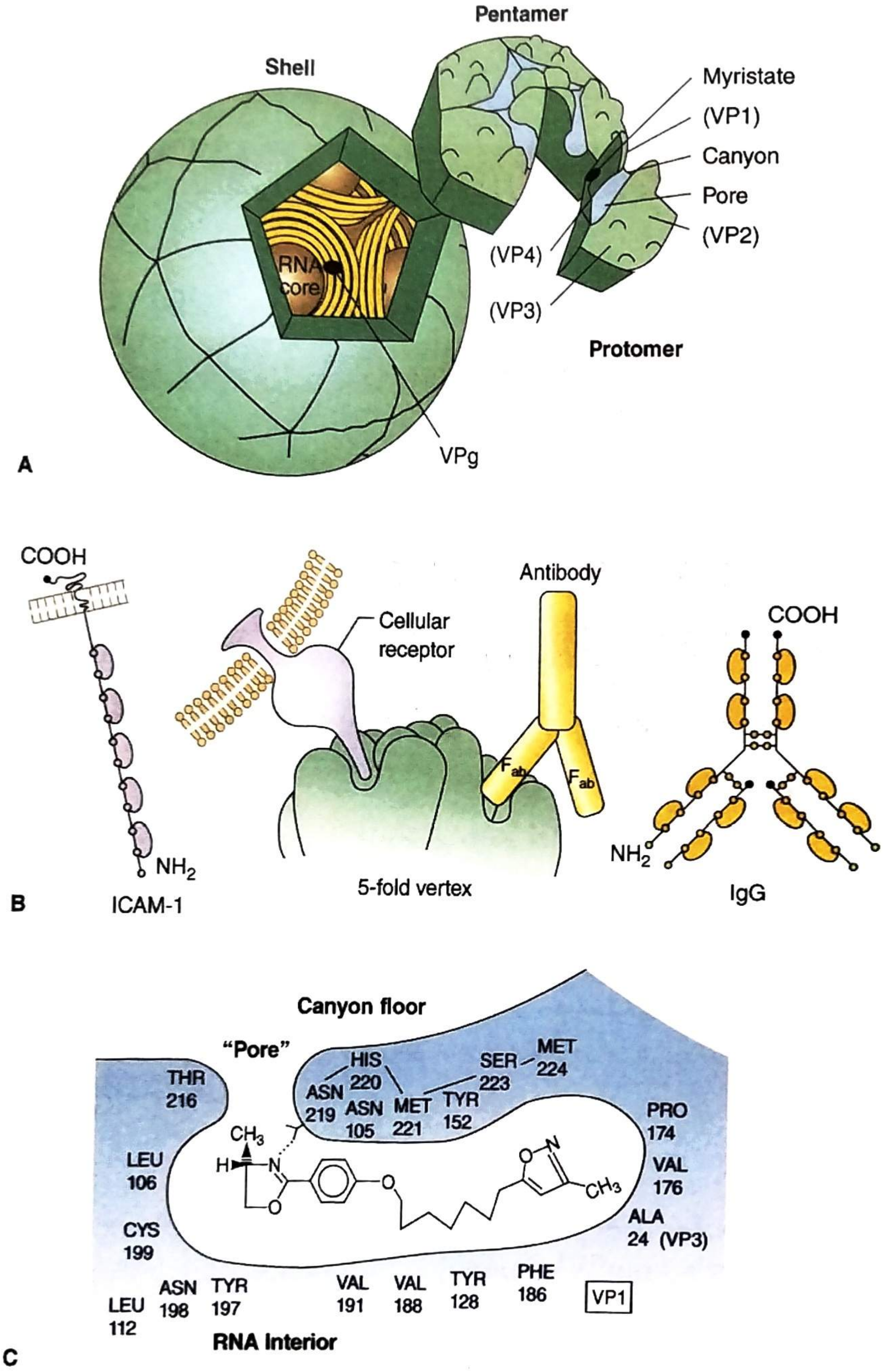
رینوویروس‌های انسانی دارای بیش از ۱۰۰ تیپ آنتی‌ژنی می‌باشند و گونه‌های رینوویروس انسانی (HRV) A، B، و C قرار می‌گیرند. رینوویروس‌ها، در گونه‌های دیگر مانند اسب و گاو نیز دیده می‌شوند.

ویروس هپاتیت A قبلاً به عنوان انتروویروس تیپ ۷۲ طبقه‌بندی می‌شد، اما اکنون در جنس جداگانه‌ای قرار دارد. در فصل ۳۵ این ویروس بررسی شده است.

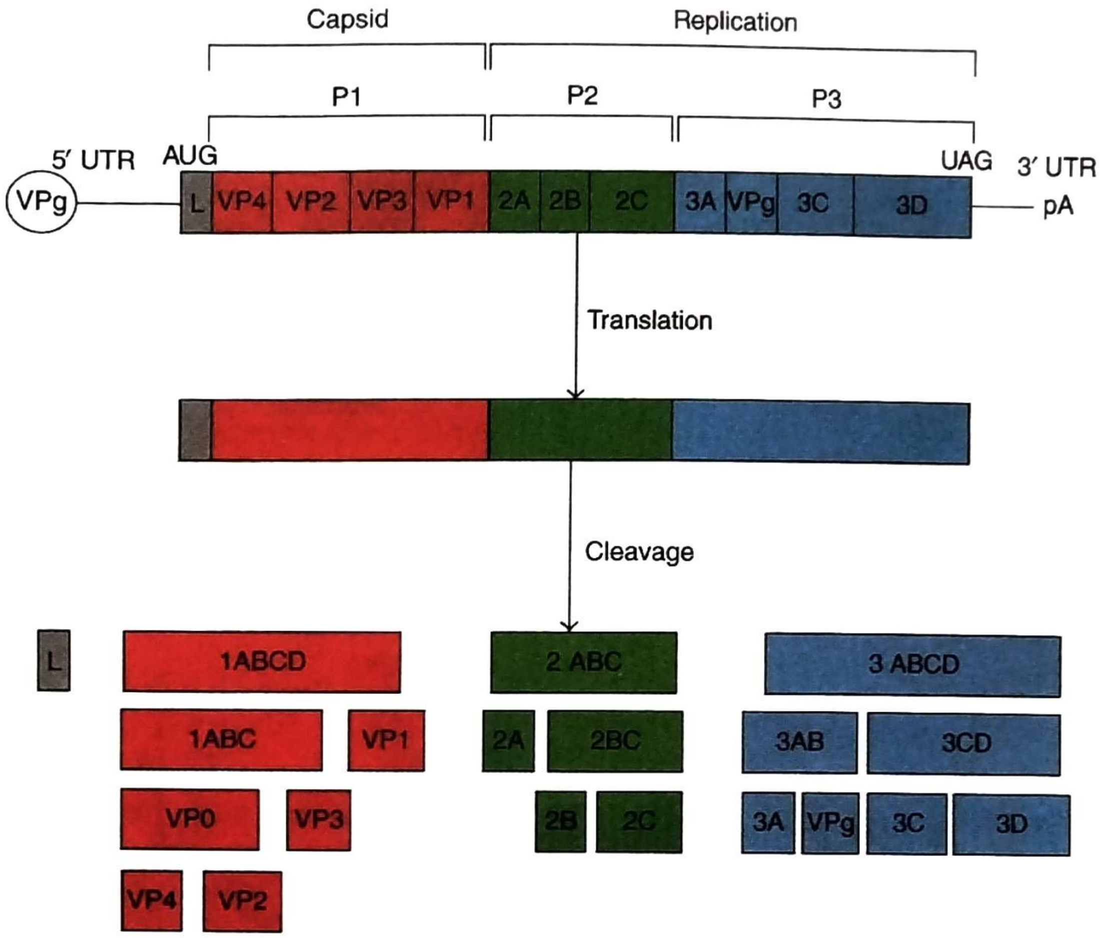
پارکوویروس‌ها، قبلاً به عنوان اکوویروس‌های تیپ ۲۲ و ۲۳ طبقه‌بندی می‌شدند، اما به دلیل تفاوت خصوصیات بیولوژیکی و مولکولی با انتروویروس‌ها در جنس جدید پارکوویروس طبقه‌بندی می‌گردند.

پیکورناویروس‌های دیگری که در این گروه قرار دارند، شامل عامل بیماری دهان و پا در گاو (آفتوویروس) و ویروس عامل آنسفالومیوکاردیت در جوندگان (کاردیوویروس) می‌باشند.

تعداد میزبان‌های پیکورناویروس‌های تیپ‌های مختلف متفاوت است و حتی در بین سویه‌های یک تیپ، تفاوت‌های زیادی مشاهده می‌شود. برخی از انتروویروس‌ها (پولیوویروس‌ها، اکوویروس‌ها و بعضی از کوکساکی‌ویروس‌ها) در دمای ۳۷°C در سلول‌های انسانی و میمون تکثیر می‌یابند، اما بیشتر سویه‌های رینوویروس فقط در سلول‌های انسانی و دمای ۳۳°C رشد و



شکل ۱-۳۶. ساختمان مشخص یک پیکورناویروس. A. این الگو مکان داخلی ژنوم RNA را نشان می‌دهد که توسط کپسیدی مرکب از **پنتامرهای پروتئینی** VP1، VP2، VP3 و VP4 احاطه شده است. در اطراف رأس هر پنتامر به شکاف باریکی که آنها را احاطه کرده توجه **نمایید.** B. **اتصال گیرنده سلولی** به کف شکاف باریک (Canyon)، قطر گیرندهٔ اصلی رینوویروس (مولکول اتصال بین سلولی - ۱ [ICAM-1] Intercellular adhesion molecule-1) حدود نصف مولکول آنتی‌بادی IgGمی‌باشد. C. موقعیت محل اتصال دارو در VP1 رینوویروس. داروی ضد ویروس WIN52084 با تغییر شکل بخشی از کف شیار باریک (canyon) از اتصال ویروس ممانعت می‌کند.



شکل ۲-۳۶. الگوی کلی و بیان ژنوم پیکورناویروس. RNA ژنومی این ویروس دارای پروتئین VPg متصل به بخش انتهایی ′۵ – از ژنوم می‌باشد که در انتهای ′۳ خود پلی‌آدنیله شده است. L مشخص‌کنندهٔ یک پروتئین راهنما (Leader protein) است که در کاردیوویروس‌ها و آفتوویروس‌ها و نه در انتروویروس‌ها، رینوویروس‌های انسانی یا ویروس هپاتیت A انسانی، یافت می‌گردد. ژنوم تک رشته‌ای RNA پولاریته - مثبت به یک پلی‌پروتئین منفرد ترجمه می‌گردد. دومن P1 (قرمزرنگ) پروتئین‌های کپسید را کد می‌کند و دومن‌های P2 (سبز) و P3 (آبی) کدکنندهٔ پروتئین‌های غیر کپسیدی مورد استفاده در فرآوری پروتئین و همانندسازی هستند. برش این پلی‌پروتئین توسط پروتئازهای کدشدهٔ ویروسی 2A و 3C صورت می‌پذیرد. پروتئین 2A برش اولیه را در این پلی‌پروتئین انجام می‌دهد، تمامی برش‌های دیگر به وسیلهٔ پروتئیناز 3C انجام می‌گیرد.

تکثیر می‌کنند. برای نوزاد موش کوکساکی ویروس‌ها خاصیت بیماریزایی دارند.

تکثیر پیکورناویروس

چرخهٔ تکثیر پیکورناویروس‌ها در سیتوپلاسم سلول میزبان صورت می‌گیرد. (شکل ۳-۳۶). ویریون ابتدا به رسپتور اختصاصی موجود در سطح غشاء سلول متصل می‌شود.

۱ رسپتورهایی که پولیوویروس و رینوویروس انسانی به آن متصل می‌شوند معمولاً همگی از اعضای خانواده بزرگ ژنی ایمونوگلوبولین‌ها شامل آنتی‌بادی‌ها و برخی از مولکول‌های چسبندگی سطحی سلول می‌باشند. برعکس، اکوویروس عضوی از خانواده بزرگ ادهزین اینتگرین‌ها را شناسایی می‌کند. تمام رینوویروس‌ها یا اکوویروس‌ها به رسپتور سلولی مشابهی متصل نمی‌شوند. ویروس‌هایی که ایجاد بیماری دست – پا – و – دهان می‌کنند (انتروویروس ۷۱ و کوکساکی ویروس A16) هر دو می‌توانند از دو گیرندهٔ SCARB2 و PSGL1 استفاده نمایند. اتصال ویریون به رسپتور شکل فضایی ساختمان ویریون را تغییر داده و منجر به رهایی RNA ویروس به داخل سیتوپلاسم سلول می‌گردد. هنگامی که RNA ویروس به ریبوزوم متصل گردد، VPg از روی آن جدا می‌شود. ترجمه از طریق یک مکانیسم مستقل از کلاهک صورت می‌گیرد، جهت ترجمه یک جایگاه ورود ریبوزوم درونی پایین‌دست انتهای ′۵ ژنوم ویروس

جدول ۲-۳۶. خصوصیات پیکورناویروس‌های انسانی

	انتروویروس‌ها						
ویژگی	**پولیو**	**کوکساکی A**[1]	**کوکساکی B**	**اکو**[1]	**انترو**[2]	**رینوویروس‌ها**[3]	**پارکوویروس‌ها**[4]
سروتیپ‌ها	۱-۳	۱-۲۴	۱-۶	۱-۳۳	۶۸-۱۱۶	>۱۵۰	۱-۱۹
pH اسیدی (pH = ۳)	مقاوم	مقاوم	مقاوم	مقاوم	مقاوم	حساس	مقاوم
دانسیته (g/ml)	۱/۳۴	۱/۳۴	۱/۳۴	۱/۳۴	۱/۳۴	۱/۴	–
حداکثر درجه حرارت رشد	۳۷°C	۳۷°C	۳۷°C	۳۷°C	۳۷°C	۳۳°C	۳۷°C
محل‌های شایع جداسازی ویروس از انسان							
بینی	·	·	·	·	·	+	·
گلو	+	+	+	+	+	+	
روده انتهایی	+	+	+	+	+	·	+
عفونت در نوزاد موش[5]	·	+	+	·		·	

1. به خاطر طبقه‌بندی مجدد، کوکساکی ویروس تیپ A23 یا اکوویروس تیپ ۱۰، ۲۲، ۲۳ یا ۲۸ وجود ندارد.
2. از سال ۱۹۹۶ انتروویروس‌های جدید را با شماره مشخص می‌کنند و در زیرگروه کوکساکی ویروس و اکوویروس طبقه‌بندی نمی‌کنند.
3. رینوویروس ۸۷ به نظر می‌رسد که مشابه انتروویروس ۶۸ باشد.
4. پارکوویروس ۱ و ۲ قبلاً به عنوان اکوویروس تیپ ۲۲ و ۲۳ طبقه‌بندی می‌شدند.
5. این خصوصیت در برخی از آنها تا حدودی متغیر است.

مورد استفاده قرار می‌گیرد. به منظور انجام این عمل به کمپلکس فاکتور شروع سلولی دست نخورده نیاز می‌باشد (eIF4F) که برای بسیاری از mRNAهای سلولی کلاهک‌دار وجود این فاکتور ضروری است. eIF4، معمولاً توسط پروتئاز ویروسی تجزیه شده و سنتز پروتئین میزبان متوقف می‌گردد و در عوض از روی RNAهای ویروسی ترجمه انجام می‌شود.

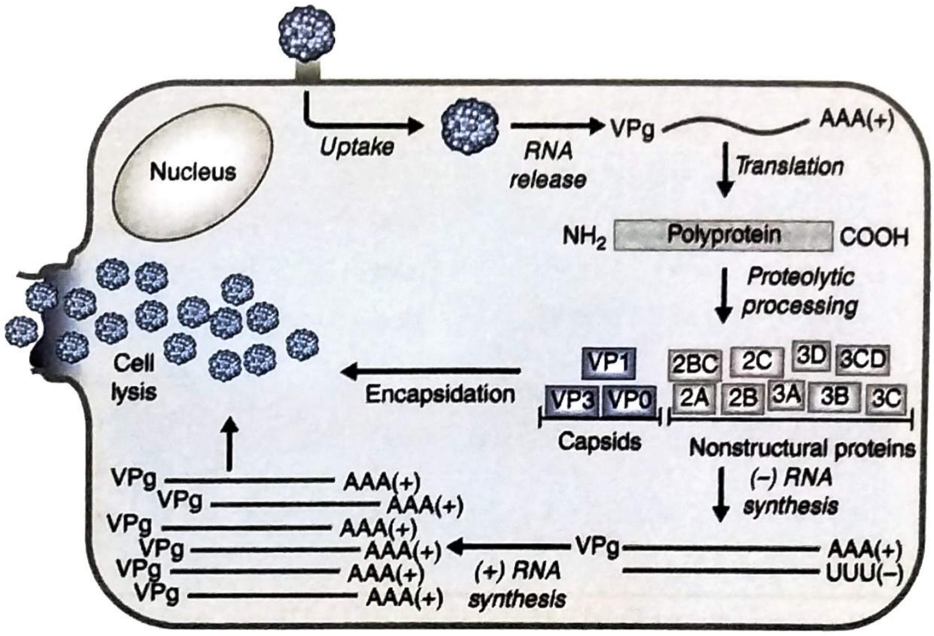
RNA ویروسی عفونی به پلی‌پروتئین که دارای پروتئین‌های پوشش و پروتئین‌های ضروری برای تکثیر و همانندسازی ویروس می‌باشد، ترجمه می‌گردد. این پلی‌پروتئین به سرعت توسط پروتئیناز کد شده در خود پلی‌پروتئین به قطعاتی تجزیه می‌گردد (شکل ۲-۳۶). زمانی سنتز RNA ویروسی جدید شروع می‌شود که پروتئین‌های دخیل در تکثیر ویروس مانند RNA پلی‌مراز وابسته به RNA تولید شوند. سپس زنجیرهٔ RNA عفونی ویروس کپی‌برداری می‌شود و زنجیرهٔ مکمل به عنوان الگویی جهت تولید زنجیره‌های مثبت که به صورت جدید سنتز شده‌اند نیز در این چرخه به دست می‌آیند تا سنتز RNA ویروسی جدید را افزایش دهند. سپس در داخل ویریون تعداد زیادی از این زنجیره‌های مثبت بسته‌بندی می‌شوند.

با چندین برش تکامل ذرات ویروس صورت می‌گیرد. پروتئین پیش‌ساز (شکل ۲-۳۶ را ملاحظه کنید) P1 تجزیه و VP3 ،VP0 و VP1 را تولید می‌کند. هنگامی که غلظت آن به مقدار کافی برسد، این پروتومرها (Protomers) در درون پنتامرها تجمع یافته و با زنجیر مثبت VPg-RNA به شکل پیش‌ویریون (Provirion) بسته‌بندی می‌گردند. پیش‌ویریون‌ها تا زمانی که تجزیه نهایی رخ دهد و VP0 به VP2 و VP4 تبدیل شود عفونی نیستند. به محض لیز شدن سلول میزبان ذرات ویروسی کامل رها می‌شوند. در بیشتر پیکورناویروس‌ها چرخه تکثیر حدود ۱۰-۵ ساعت طول می‌کشد.

گروه انتروویروس
(Enterovirus group)

پولیوویروس‌ها (Polioviruses)

پولیومیلیت بیماری عفونی حادی است که در شکل شدید خود سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌سازد. سلول‌های عصبی حرکتی در طناب نخاعی تخریب و فلج شل ایجاد می‌شود. با وجود این، بیشتر عفونت‌های ناشی از پولیوویروس بدون علامت بالینی می‌باشند.



شکل ۳-۳۶. مروری بر چرخه عفونت پیکورناویروس

پولیوویروس در بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی بیولوژی مولکولی بر روی تکثیر پیکورناویروس، به عنوان یک انتروویروس مدل استفاده می‌شود.

خصوصیات ویروس

الف) خصوصیات کلی

ذرات پولیوویروس، انتروویروس‌های تیپیک هستند (به مطالب قبلی مراجعه کنید). این ویروس‌ها در حرارت $55°C$ به مدت ۳۰ دقیقه غیرفعال می‌شوند، اما کلرور منیزیم با غلظت یک مول در لیتر از غیرفعال شدن آنها ممانعت می‌کند. در حالی که پولیوویروس خالص با غلظت ۰/۱ppm کلر غیرفعال می‌شود، اما غلظت مورد نیاز کلر برای ضدعفونی کردن ویروس در مدفوع، فاضلاب و یا ویروس همراه با مواد آلی از این مقدار بیشتر خواهد بود. اتر و دزوکسی‌کولات‌سدیم بر روی پولیوویروس مؤثر نبوده و ویروس نسبت به این ترکیبات مقاوم است.

ب) حساسیت حیوانات و رشد ویروس

از نظر میزبانی پولیوویروس‌ها خیلی محدودی می‌باشند. بیشتر سویه‌های این ویروس که به داخل مغز یا طناب نخاعی میمون‌ها تلقیح شده‌اند، در این حیونات عفونت ایجاد نموده‌اند. آلودگی به این ویروس در شمپانزه و میمون‌های سینومولوگوس از راه دهانی نیز رخ می‌دهد. عفونت در شمپانزه معمولاً بدون علامت بالینی بوده و حیوان به صورت ناقل روده‌ای در می‌آید.

اکثر سویه‌های پولیوویروس در کشت‌های سلولی اولیه یا رده‌های سلولی مداوم که از بافت‌های مختلف انسانی یا کلیه، بیضه و عضله میمون تهیه می‌شوند، رشد و تکثیر می‌یابند، اما قادر به تکثیر در کشت سلول‌های حیوانات پست‌تر نمی‌باشند.

پولیوویروس جهت ایجاد عفونت به وجود گیرندهٔ خاص غشایی اختصاصی پریمات‌ها نیاز دارد و فقدان این گیرنده در سطح سلول‌های سایر موجودات سبب مقاومت آنها نسبت به این ویروس گشته است. برای جلوگیری از این محدودیت، پولیوویروس را می‌توان از ترانسفکشن RNA پولیوویروس عفونی به سلول‌های مقاوم استفاده کرد. با عرضه ژن رسپتور ویروسی می‌توان سلول مقاوم را به سلول حساس تبدیل کرد. موش‌هایی که ژن رسپتور پریمات‌ها را دریافت کرده‌اند قادر به سنتز این گیرنده بوده و نسبت به پولیوویروس انسانی حساس می‌باشند.

ج) خصوصیات آنتی‌ژنی

سه تیپ آنتی‌ژنی از پولیوویروس‌ها بر مبنای اپی‌توپ‌های یافت شده بر روی پروتئین‌های VP1، VP2 و VP3 وجود دارد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

ورود ویروس از طریق دهان صورت می‌گیرد و در اوروفارنکس یا روده تکثیر اولیه ویروس انجام می‌شود. معمولاً قبل از شروع بیماری ویروس در گلو و مدفوع وجود دارد. مقدار کمی از ویروس

یک هفته پس از بروز بیماری در گلو وجود دارد، اما به مدت چند هفته حتی هنگامی که تیتر آنتی‌بادی در خون فرد بالا باشد، از طریق مدفوع دفع می‌شود.

در خون بیماران مبتلا به پولیومیلیت غیرفلجی می‌توان پولیوویروس را مشاهده کرد. در مراحل ابتدایی بیماری و معمولاً قبل از بروز فلج آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی ظاهر می‌شوند.

تصور بر این است که ویروس ابتدا در لوزه‌ها، گره‌های لنفاوی، پلاک‌های پی‌یر و روده کوچک تکثیر یافته و از راه خون، سیستم عصبی مرکزی را مورد تهاجم قرار می‌دهد.

پولیوویروس قادر به انتشار در طول آکسون‌های اعصاب محیطی به سمت سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و سپس در طول فیبرهای نورون‌های حرکتی تحتانی به پیشرفت و انتشار خود ادامه داده و قادر است مغز و طناب نخاعی را آلوده نماید. پولیوویروس فقط قادر به تهاجم به برخی از انواع خاصی از سلول‌های عصبی می‌باشد و در طی تکثیر درون سلولی خود به سلول‌ها آسیب رسانده یا منجر به تخریب کامل آنها می‌شود.

پولیوویروس قادر به تکثیر در عضلات بدن نمی‌باشد. تغییراتی که در اعصاب محیطی و عضلات ارادی بروز می‌کند، به علت تخریب سلول‌های عصبی می‌باشد. برخی از سلول‌هایی که آسیب دیده و عملکرد خود را از دست داده‌اند، ممکن است به‌طور کامل بهبود یافته و مجدداً عملکرد خود را به دست آورند. التهاب بافت عصبی بعد از تهاجم ویروس به سلول‌های عصبی رخ می‌دهد.

علاوه بر تغییرات پاتولوژیک که در سیستم عصبی ایجاد می‌شود میوکاردیت، هیپرپلازی لنفاتیکی و زخم‌شدن پلاک‌های پی‌یر نیز ممکن است‌دیده شوند.

یافته‌های بالینی

هنگامی که فرد حساس، با ویروس آلوده شود، پاسخ فرد ممکن است به صورت عفونت مخفی بدون علامت، بیماری خفیف و تب‌دار و یا فلج شدید و دائمی ظاهر شود. اغلب عفونت‌های حاصل از این ویروس بدون علامت بالینی بوده و تنها یک درصد از موارد عفونت، به بیماری علامتدار بالینی منجر می‌گردد.

دوره کمون بیماری معمولاً ۱۴-۷ روز می‌باشد، ولی گاهی این دوره می‌تواند ۳۵-۳ روز نیز باشد.

الف) بیماری خفیف یا ناقص (Abortive poliomyelitis)

این حالت، شایع‌ترین شکل بیماری است و بیماری خفیف می‌باشد. علایم آن به صورت تب، بی‌حالی، خواب‌آلودگی، سردرد، تهوع، استفراغ، یبوست و گلودرد ظاهر می‌شود. بیمار طی مدت چند روز بهبودی حاصل می‌کند.

ب) پولیومیلیت غیرفلجی یا مننژیت آسپتیک (Aseptic Meningitis)

در این حالت علاوه بر علایم فوق، بیمار به سفتی گردن، درد عضلات پشت و گردن نیز مبتلا می‌شود. این بیماری، حدود ۱۰-۲ روز ادامه می‌یابد و بهبودی از بیماری به طور سریع و کامل صورت می‌گیرد، اما در موارد کمی بیماری به سمت فلجی پیشرفت می‌کند. پولیوویروس فقط یکی از ویروس‌هایی است که می‌تواند مننژیت آسپتیک ایجاد نماید.

ج) پولیومیلیت فلجی (Paralytic Poliomyelitis)

در این حالت شکایت اصلی بیماری از فلج شل ناشی از آسیب نورون‌های حرکتی تحتانی‌تر می‌باشد. با وجود این، ناهماهنگی بین عضلات به سبب آسیب ساقه مغز و اسپاسم‌های دردناک موضعی عضلات فلج نشده نیز مشاهده می‌شود. میزان آسیب ناشی از پولیومیلیت فلجی متغیر است. در مدت ۶ ماه حداکثر میزان بهبودی رخ می‌دهد و سایر علایم فلجی به مدت بیشتری باقی مانده و به مرور زمان رفع می‌شود.

د) آتروفی پیش‌روندهٔ عضلانی پس از پولیومیلیت

عود فلج و تحلیل عضلانی به طور مکرر چند دهه بعد از ابتلا به پولیومیلیت فلجی مشاهده می‌شود. اگرچه آتروفی پیش‌روندهٔ عضلانی پس از پولیومیلیت بندرت رخ می‌دهد، اما یک سندرم اختصاصی است. این رویداد نتیجه عفونت پایدار ویروسی نبوده، بلکه علت آن تغییرات فیزیولوژیکی و پیری بیماران مبتلا به فلج است که به اختلالات عصبی - عضلانی مبتلا شده‌اند.

تشخیص آزمایشگاهی

با سوآب‌های گرفته شده از گلو بعد از شروع بیماری و از سوآب‌های مقعدی و نمونه‌های مدفوع تا مدت زمان طولانی پس از شروع بیماری می‌توان ویروس را جدا نمود. هیچ حامل پایداری برای این ویروس شناخته نشده است. برخلاف کوکساکی و اکوویروس‌ها، پولیوویروس‌ها به ندرت در مایع مغزی - نخاعی مشاهده می‌شوند. نمونه‌ها باید در حالت انجماد به آزمایشگاه ارسال شوند.

ویروس به محیط‌های کشت سلولی انسان یا میمون تلقیح می‌شود و در شرایط مناسب تکثیر می‌یابد. طی مدت ۳ تا ۶ روز اثر سیتوپاتیک در کشت سلولی ظاهر می‌گردد. با تست خنثی‌سازی با آنتی‌سرم اختصاصی، می‌توان ویروس ایزوله شده را شناسایی و تیپ آن را تعیین نمود. ویروس همچنین از طریق PCR نیز شناسایی می‌گردد.

به منظور تشخیص افزایش تیتر آنتی‌بادی، باید از دو نمونه سرمی که با فاصلهٔ زمانی گرفته شده‌اند، استفاده نمود. پاسخ‌های کاملاً اختصاصی فقط در عفونت اولیه با پولیوویروس مشاهده می‌شوند. عفونت‌های بعدی با پولیوویروس‌های غیر هم‌تیپ، آنتی‌بادی‌هایی را القاء می‌کنند که اغلب علیه آنتی‌ژن‌های مقاوم به گرما عمل می‌کنند. در هر سه تیپ پولیوویروس این آنتی‌ژن مشترک است.

ایمنی

ایمنی دائمی نسبت به تیپ ویروسی عامل عفونت ایجاد می‌شود. همچنین ممکن است مقاومت کمی نسبت به تیپ‌های دیگر پولیوویروس به ویژه تیپ‌های ۱ و ۲ ایجاد شود.

ایمنی غیرفعال از مادر به نوزاد منتقل می‌شود. طی ۶ ماه اول زندگی به تدریج آنتی‌بادی‌های مادری ناپدید می‌گردند. آنتی‌بادی‌های غیرفعال تجویز شده نیز فقط به مدت ۵-۳ هفته در بدن پایدار می‌مانند.

بلافاصله پس از مواجهه با ویروس و اغلب قبل از شروع بیماری، آنتی‌بادی خنثی‌کننده به وجود می‌آید و ظاهراً در تمام طول عمر پایدار می‌ماند. حضور این آنتی‌بادی‌ها در مراحل اولیه بیماری دلالت بر این امر دارد که قبل از تهاجم ویروس به سیستم عصبی مرکزی تکثیر ویروس در بدن صورت می‌گیرد. به دلیل اینکه تیتر بالای آنتی‌بادی موجود در خون، ویروس موجود در مغز و طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، ایمنی قبل از بروز علایم سیستم عصبی ارزشمند است.

پروتئین سطحی VP1 پولیوویروس دارای چندین اپی‌توپ آنتی‌ژنی است که در ظهور پاسخ خنثی‌کننده ویروس نقش دارند. هر یک از اپی‌توپ‌ها کمتر از ۱۰ اسید آمینه دارند. هر اپی‌توپ قادر به تحریک تولید آنتی‌بادی خنثی‌کننده می‌باشد.

ریشه‌کنی جهانی

تلاش‌های گسترده‌ای توسط سازمان بهداشت جهانی جهت ریشه‌کنی پولیوویروس در دست اقدام است. در سال ۱۹۸۸، تعداد موارد پولیو در سراسر جهان را ۳۵۰ هزار مورد تخمین زدند. در سال ۱۹۹۴ در آمریکا پولیوویروس ریشه‌کن گردید و نواحی غربی اقیانوس آرام در سال ۲۰۰۰ و اروپا در سال ۲۰۰۲ از پولیوویروس پاکسازی شدند. تلاش‌های زیادی در سراسر جهان انجام می‌شود؛ با این حال، سالانه کمتر از دوهزار مورد فلج اطفال رخ می‌دهد که به طور عمده از آفریقا و شبه قاره هند گزارش می‌شوند. از سال ۱۹۹۹ هیچ موردی از پولیوویروس تیپ ۲ وحشی دیده نشده است.

در سال ۲۰۱۶، تنها سه کشور افغانستان، نیجریه و پاکستان، از نظر پولیو اندمیک باقی ماندند. هند در مارس ۲۰۱۴ تأییدیهٔ مبنی بر کشور بدون پولیو را دریافت نمود. به هر حال، طغیان‌هایی از پولیوویروس وحشی ندرتاً در کشورهای بدون پولیو به خاطر ورود ویروس طی مهاجرت و حمل و نقل رخ می‌دهند. بازرسی موارد بیماری فلج شل، آزمایش پساب‌ها از نظر پولیوویروس، و پوشش کامل واکسیناسیون کودکان با واکسن خوراکی پولیو راهکاری است که جهت شناسایی و قطع انتقال پولیوویروس پیگیری می‌گردد.

اپیدمیولوژی

از لحاظ اپیدمیولوژی پولیومیلیت دارای سه الگوی آندمی، اپیدمی و دوران واکسیناسیون می‌باشد. دو مرحله اول الگوهای قبل از واکسیناسیون را نشان می‌دهند. توجیه کلی مورد قبول آن است که بهبود سیستم‌ها و توصیه‌های بهداشتی در آب و هوای سردتر موجب تغییر وضعیت بیماری فلج از حالت آندمی به اپیدمی می‌گردد.

در سراسر دنیا پولیومیلیت رخ می‌دهد. اما در تمامی طول سال در مناطق استوایی و در طول تابستان و پاییز در مناطق معتدله مشاهده می‌شود. در زمستان بروز بیماری نادر است.

در تمام گروه‌های سنی این بیماری اتفاق می‌افتد. اطفال نسبت به این بیماری حساس‌ترند، اما بالغین دارای ایمنی اکتسابی می‌باشند. در کشورهای در حال توسعه که شرایط مناسبی برای انتشار ویروس وجود دارد، بیماری اغلب در نوزادان دیده می‌شود. در کشورهای توسعه یافته، قبل از آغاز واکسیناسیون، انتشار پولیومیلیت از نظر سنی تغییر یافته است، به طوری که اکثر بیماران سن بالای ۵ سال و ۲۵ درصد بیماران سن بالای ۱۵ سال دارند. میزان مرگ و میر ناشی از پولیومیلیت متفاوت است. میزان مرگ و میر در سالمندان بیشتر بوده و ممکن است از ۵٪ به ۱۰٪ برسد.

پیش از آغاز واکسیناسیون در ایالات متحده سالانه ۲۱۰۰۰ مورد فلج پولیومیلیتی وجود داشت.

تنها مخزن شناخته شده عفونت، پولیومیلیت انسان می‌باشد. در مناطق گرمسیری که ازدحام جمعیت وجود دارد و بهداشت مناسبی هم وجود ندارند، تقریباً تمامی کودکان در اوایل زندگی نسبت به این ویروس ایمن می‌شوند. در چنین مناطقی، پایداری پولیوویروس با آلوده‌کردن مداوم بخش کوچکی از اجتماع حفظ می‌شود. در مناطق معتدله با سطح بهداشتی بالا تا وقتی که کودکان مستعد از نظر بیماری به میزان مناسب برسند و باعث سرایت بیماری در منطقه گردند، اپیدمی به وجود نمی‌آید و ویروس به میزان کمی انتشار می‌یابد. از حلق و روده بیماران و ناقلین سالم می‌توان این ویروس را جدا کرد. در بین افراد خانواده، شیوع عفونت بالا می‌باشد.

عفونت انتروویروس‌ها از جمله پولیوویروس، در آب و هوای معتدل و عمدتاً در تابستان رخ می‌دهد. در مدت زمانی که بیماری شیوع بالایی دارد، ویروس در فاضلاب وجود دارد و می‌تواند به عنوان منبع آلودگی آب‌های آشامیدنی و منابع آبی استحمام و آبیاری عمل نماید. ارتباط مستقیمی بین سطح بهداشت فردی و اجتماعی پایین، تراکم جمعیت، کسب عفونت و تولید آنتی‌بادی در سنین پایین وجود دارد.

پیشگیری و کنترل

واکسن‌های زنده ضعیف شده و غیرفعال پولیوویروس موجود هستند. از تکثیر ویروس در کشت‌های اولیه میمون واکسن‌های دارای فرمالین (Salk) تهیه می‌شوند. واکسن‌های ویروسی غیرفعال قادر به القاء تولید آنتی‌بادی می‌باشند اما چون ویروس قادر به تکثیر در روده نمی‌باشد، ایمنی موضعی روده را تحریک نمی‌کند. واکسن‌های خوراکی حاوی ویروس‌های زنده ضعیف شده می‌باشند که از تکثیر در کشت سلول‌های اولیه میمون یا سلول‌های دیپلوئید انسانی بدست آمده‌اند. کلرور منیزیم واکسن را پایدار می‌سازد. بنابراین می‌توان آن را در دمای $4°C$ به مدت یک سال و دمای اتاق ($\cong 25°C$) به مدت چند هفته نگهداری نمود. واکسن‌هایی که با کلرور منیزیم پایدار نشده‌اند باید به صورت منجمد تا زمان مصرف نگهداری نمود.

به دلیل اینکه واکسن ویروسی زنده ضعیف شده قادر به تکثیر و ایجاد عفونت می‌باشد، در انسان ایمنی ایجاد می‌کند. در این فرآیند پس از واکسیناسیون، ویروس موجود در جامعه منتشر می‌شود. این واکسن نه تنها تولید آنتی‌بادی‌های IgM و IgG در خون را تحریک می‌کند، بلکه تولید آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی در روده را نیز تحریک و نسبت به عفونت مجدد مقاومت ایجاد می‌کند (به شکل ۱۰-۳۰ مراجعه شود).

واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده و غیرفعال، موجب تولید آنتی‌بادی می‌شوند و سبب حفاظت سیستم عصبی مرکزی در برابر تهاجم بعدی ویروس وحشی می‌گردند. تجویز واکسن ویروس زنده ضعیف شده، نسبت به واکسن غیرفعال در روده مقاومت بیشتری ایجاد می‌کند.

برای واکسن خوراکی پولیوویروس انترفرانس (تداخل) عامل محدودکنندهٔ بالقوه‌ای می‌باشد. اگر در زمان تجویز واکسن دستگاه گوارش کودک با انتروویروس دیگری آلوده شود، عفونت پولیوویروس و ایمنی ناشی از آن ممکن است مهار گردد، این مشکل به خصوص در مناطق استوایی که عفونت‌های انتروویروسی شایع‌اند، دیده می‌شود.

این واکسن‌های ویروسی - بویژه تیپ‌های ۲ و ۳ - ممکن است در طی دورهٔ تکثیر خود در کودکان واکسینه شده، موتاسیون بیابند. به هرحال، تنها موارد بسیار نادری از فلج پولیومیلیت در دریافت‌کنندگان واکسن خوراکی پولیو یا افراد در تماس نزدیک با آنها دیده شده است (بیشتر از یک مورد بیمار مرتبط با واکسن به ازای ۲ میلیون فرد واکسینه شده نمی‌باشد).

در آمریکا واکسن پولیو سه ظرفیتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود این، در سال ۲۰۰۰ کمیتهٔ مشاوره اقدامات ایمنی توصیه نمود که در کودکان فقط واکسن حاوی ویروس غیرفعال به صورت ۴ دوز استفاده شود. این تغییر در کاهش خطر عفونت با ویروس وحشی عامل بیماری، ناشی از تداوم ریشه‌کنی ویروس در سطح جهان می‌باشد. این الگوی واکسیناسیون میزان بروز بیماری مرتبط با واکسن را کاهش خواهد داد در حالی که ایمنی فردی و اجتماعی علیه پولیوویروس را حفظ می‌کند.

واکسن خوراکی پولیو در برنامه ریشه‌کنی جهانی مورد استفاده قرار گرفته است. هنگامی که ریشه‌کنی نهایی ویروس صورت گیرد، استفاده از واکسن پولیو متوقف خواهد شد. استفاده طولانی از واکسن، به علت موتاسیون سبب ظهور مجدد پولیو و افزایش انتقال و ویرولانس عصبی ویروس واکسن می‌گردد.

انجام واکسیناسیون در زمان حاملگی منعی ندارد. در افرادی که نقص ایمنی دارند یا افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار اختلال شده است یا افرادی که با آنها تماس خانوادگی دارند، واکسن زنده ضعیف شده نباید تجویز گردد. در این موارد باید فقط واکسن ویروسی کشته شده تجویز گردد.

هیچ داروی ضد ویروسی برای درمان عفونت پولیوویروسی وجود ندارد، و درمان به صورت علامتی است. مصرف ایمونوگلوبولین به مدت چند هفته می‌تواند علیه بیماری محافظت ایجاد نماید، اما از ایجاد عفونت تحت بالینی (بدون علامت

جلوگیری نمی‌کند. اگر ایمونوگلوبولین مدت کوتاهی قبل از عفونت تجویز گردد، موثر واقع می‌شود اما تجویز آن بعد از ظهور علایم بیماری فاقد ارزش است. پاسخ خط اول جهت حفظ بهداشت عمومی به منظور قطع نمودن موارد جدید ورودی بیماری، واکسیناسیون در حجم بالا است.

کوکساکی‌ویروس‌ها (Coxsackie viruses)

کوکساکی‌ویروس‌ها زیرگروه بزرگی از انتروویروس‌ها هستند که به دو گروه A و B تقسیم می‌شوند و این دو گروه از لحاظ بیماریزایی در موش تفاوت دارند. آنها امروزه به HEVهای گروه‌های A، B، C طبقه‌بندی می‌گردند. این ویروس‌ها بیماری‌های مختلفی در انسان ایجاد می‌کنند. توسط سروتایپ‌های خاصی از کوکساکی‌ویروس‌های گروه A بیماریهایی مثل هرپانژین (فارنژیت وزیکولی و یا آنژین تب‌خالی)، بیماری دست، پا و دهان و التهاب ملتحمه چشم خونریزی دهنده حاد ایجاد می‌شود. پلورودینی (درد عضلات اپیدمیک)، میوکاردیت، پریکاردیت، مننگوآنسفالیت و بیماری شدید و منتشر نوزادان توسط بعضی از کوکساکی ویروس‌های گروه B ایجاد می‌شوند. علاوه بر این برخی از سروتیپ‌های دیگر گروه A و B نیز قادر به ایجاد مننژیت آسپتیک، بیماری تب‌دار تنفسی و غیراختصاصی، هپاتیت و فلج می‌باشند. فلج ایجاد شده توسط انتروویروس‌ها به جز فلج ناشی از پولیوویروس ناقص و برگشت‌پذیر می‌باشد. شایع‌ترین عوامل بیماری‌های قلبی در انسان ویروس‌های کوکساکی گروه B می‌باشند (جدول ۳-۳۶). بیماریزایی کوکساکی ویروس‌ها نسبت به اکوویروس‌ها بیشتر است.

خصوصیات ویروس

کوکساکی ویروس‌ها در نوزاد موش عفونت‌زایی شدیدی دارند. برخی از سویه‌ها (B1 تا B6، A9، A7، A16 و A24) قادر به رشد و تکثیر در کشت‌های سلولی کلیه میمون می‌باشند. در سلول‌های آمنیون انسانی و سلول‌های فیبروبلاستی ریه جنین انسان برخی از سویه‌های گروه A قادر به تکثیر می‌باشند. در موش‌های بالغ و میمون تیپ A14 ضایعاتی شبیه پولیومیلیت ایجاد می‌کند، اما تنها موجب التهاب عضلانی در نوزاد موش می‌گردد. در میمون‌ها تیپ A7 فلج و ضایعات شدید سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. ویروس‌های گروه A در عضلات اسکلتی نوزاد موش میوزیت منتشر ایجاد می‌کنند که به فلج شل بدون ضایعات قابل توجه دیگر منجر می‌شود. ویروس‌های گروه B، میوزیت موضعی، آنسفالیت و التهاب نکروز دهنده بافت چربی ایجاد می‌کنند. حساسیت نسبت به کوکساکی ویروس‌های گروه B به ساختار ژنتیکی گونه‌های مختلف موش بستگی دارد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

در مراحل اولیه عفونت طبیعی ویروس عامل بیماری را می‌توان در انسان و بعد از عفونت تجربی در شمپانزه‌ها از خون جدا کرد. در اوایل عفونت می‌توان ویروس را به مدت چند روز در گلو و بیش از ۶-۵ هفته در مدفوع مشاهده نمود. چگونگی انتقال این ویروس شبیه انتروویروس‌های دیگر می‌باشد.

یافته‌های بالینی

عفونت کوکساکی ویروس‌ها دارای دوره کمون حدود ۹-۲ روز می‌باشد. علایم بالینی که در عفونت‌های کوکساکی ویروس‌های مختلف ایجاد می‌شود، متفاوت بوده و ممکن است به صورت بیماری‌های متمایزی ظهور کند (جدول ۳-۳۶). آنها از بیماری تب‌دار ملایم تا بیماری‌های CNS، پوست، قلب و تنفسی متفاوت هستند. مثال‌های ذکر شده تمام موارد را شامل نمی‌شود و سروتیپ‌های مختلف ممکن است با شیوع خاصی از بیماری مرتبط باشند.

مننژیت آسپتیک. مننژیت آسپتیک توسط تمام تیپ‌های کوکساکی ویروس‌های گروه B و برخی از کوکساکی ویروس‌های گروه A به ویژه تیپ‌های A7 و A9 ایجاد می‌شود. علایم اولیه شایع شامل: تب، بیحالی، سردرد، تهوع و درد شکم می‌باشد. گاهی اوقات بیماری به سمت ضعف عضلانی خفیف که بیانگر پولیومیلیت فلجی است، پیشرفت می‌کند. بیمارانی که با ویروس‌های دیگری غیر از پولیوویروس دچار فلج شده‌اند، تقریباً به طور کامل بهبود می‌یابند.

هرپانژین (آنژین تب‌خالی). هرپانژین یک فارنژیت شدید، همراه با تب می‌باشد که توسط برخی از ویروس‌های گروه A ایجاد می‌شود و برخلاف نامش با هرپس ویروس‌ها هیچگونه ارتباطی ندارد و با شروع ناگهانی تب و گلودرد مشخص می‌شود. پرخونی حلق مشاهده شده و وزیکول‌های مجزایی بر روی نیمه خلفی کام، حلق، لوزه‌ها و یا زبان دیده می‌شود. این بیماری خودمحدود شونده بوده و در خردسالان شایعتر است.

بیماری دست، پا و دهان (Hand-Foot-and mouth disease). این بیماری به صورت ضایعاتی در دهان، حلق و

جدول ۳-۳۶. انتروویروس‌ها و پارکوویروس‌های انسانی و سندرم‌های بالینی شایع مرتبط با آنها

سندرم	پولیوویروس	کوکساکی‌ویروس		اکوویروس تیپ	انتروویروس تیپ	پارکوویروس تیپ
	تیپ ۱ تا ۳	گروه A تیپ ۱ تا ۲۴	گروه B تیپ ۱ تا ۶	۱ تا ۳۳	۶۸ تا ۱۱۶	۱ تا ۳
عصبی:						
منتزیت آسپتیک	۱ تا ۳	بسیاری	۱ تا ۶	بسیاری	۶۸، ۷۱	۱
فلج	۱ تا ۳	۷ و ۹	۲ تا ۵	۲، ۴، ۶، ۹، ۱۱، ۳۰	۶۸، ۷۰ و ۷۱	۳
آنسفالیت		۲، ۵ – ۷، ۹	۱ تا ۵	۲، ۶، ۹، ۱۹	۶۸، ۷۰ و ۷۱	
پوست و مخاط:						
هرپانژین		۲ – ۶ و ۸ و ۱۰			۷۱	
بیماری دست، پا، دهان		۵، ۱۰، ۱۶			۷۱	
اگزانتم		بسیاری	۵	۲، ۴، ۶، ۹، ۱۱، ۱۶، ۱۸		
قلبی و عضلانی:						
پلورودینی (درد عضلات بین‌دنده‌ای)			۱ تا ۵	۱، ۶، ۹		
میوکاردیت، پریکاردیت			۱ تا ۵	۱، ۶، ۹، ۱۹		۱
چشمی:						
کنژنکتیویت حاد خونریزی دهنده		۲۴			۷۰	
تنفسی:						
سرماخوردگی		۲۱، ۲۴	۱، ۳، ۴، ۵	۴، ۹، ۱۱، ۲۰، ۲۵	۶۸	۱
پنومونی			۴، ۵		۶۸	۱
پنومونی نوزادان		۹ و ۱۶				
ادم ریوی					۷۱	
گوارشی:						
اسهال		۱۸، ۲۰-۲۲، ۲۴[1]		بسیاری[2]		۱
هپاتیت		۴، ۹	۵	۴، ۹		
سایر بیماری‌ها:						
بیماری تب‌دار نامشخص	۱ تا ۳		۱ تا ۶			
بیماری منتشر نوزادان			۱ تا ۵	۱۱		
دیابت قندی			۳، ۴			

1. مثال‌ها شامل همه نمی‌باشد. تیپ‌های انتروویروس دیگر ممکن است با بیماری مرتبط باشند.

2. علت آن ثابت نشده است.

بثورات پوستی وزیکولار در کف دست و پا که گاهی به بازو و ران انتشار می‌یابند، مشخص می‌شود. این وزیکول‌ها بدون آثار زخم بهبود می‌یابند و از این نظر، با وزیکول‌های هرپس و پاکس‌ویروس‌ها قابل افتراق هستند. این بیماری به ویژه با کوکساکی ویروس A16 مرتبط بوده، اما تیپ‌های دیگری از کوکساکی ویروس‌ها نظیر B1 (و انتروویروس ۷۱) نیز در ایجاد

بیماری نقش دارند. کوکساکی ویروس A6 نیز به عنوان عامل بیماری شدید دست- پا- و- دهان ظهور یافته است و گاهی با ارتشاح ناخن همراه می‌شود. نه تنها از مایع وزیکولی، می‌توان ویروس عامل بیماری را بدست آورد بلکه از مدفوع و ترشحات حلق نیز ایزوله می‌شود. نباید این بیماری را با بیماری پا و دهان گاو که توسط پیکورناویروس دیگری ایجاد می‌شود و قادر به آلوده کردن انسان است، اشتباه کرد.

پلورودینی (بیماری قلبی و عضلانی یا درد عضلانی اپیدمیک). این بیماری توسط کوکساکی ویروس گروه B ایجاد می‌شود. شروع بیماری با تب و درد ناگهانی قفسهٔ سینه و گاهی با بی‌حالی، سردرد و بی‌اشتهایی همراه است. درد قفسهٔسینه ممکن است در هر دو پهلو یا زیر جناغ باشد که با حرکت کردن تشدید می‌شود و ممکن است ۲ روز تا ۲ هفته ادامه داشته باشد. در نیمی از موارد درد شکمی رخ داده و اغلب کودکان از درد شکمی شکایت دارند. این بیماری خودمحدود شونده بوده و با وجود اینکه عود بیماری شایع است، اما بهبودی کامل نیز ایجاد می‌شود.

میوکاردیت. بیماری شدیدی است که با التهاب حاد قلب یا غشاهای پوششی آن (پریکاردیت) مشخص می‌شود. عامل مهم بیماری میوکارد در کودکان و بالغین عفونت‌های کوکساکی‌ویروس گروه B می‌باشد. حدود ۵ درصد از تمام عفونت‌های کوکساکی ویروسی دارای علایم بالینی به بیماری قلبی مبتلا می‌شوند. این ویروس ممکن است موجب درگیری میوکارد، پریکارد، آندوکارد یا هر سه گردد. این عفونت‌ها ممکن است در نوزادان کشنده بوده و در هر سنی ممکن است آسیب دائمی قلب ایجاد نماید. عفونت پایدار عضله قلب ممکن است رخ دهد که عفونت مزمنی را موجب می‌شود.

تخمین زده می‌شود که انتروویروس‌ها عامل ۲۰-۱۵ درصد از عفونت‌های مجاری تنفسی به خصوص در فصل تابستان و پاییز می‌باشند. تعدادی از کوکساکی ویروس‌ها با **سرماخوردگی معمولی** و **بیماری تب‌دار غیرقابل تمایز** همراه می‌باشند.

بیماری منتشره نوزادان. بیماری فوق‌العاده شدید در کودکان می‌باشد که عفونت ویروسی به طور همزمان چندین اندام بدن مانند قلب، کبد و مغز را درگیر می‌کند. این بیماری ممکن است به سرعت بیمار را از پا درآورد و یا اینکه بهبودی کامل ایجاد شود. این بیماری توسط کوکساکی ویروس‌های گروه B ایجاد می‌شود. میوکاردیت یا پری‌کاردیت در موارد شدید بیماری و در طی ۸ روز اول زندگی رخ می‌دهد و گاهی یک دوره کوتاه اسهال و بی‌اشتهایی ممکن است قبل از این علایم وجود داشته باشد. گاهی نیز از طریق جفت انتقال می‌یابد.

اگرچه مجرای گوارشی مکان اولیه تکثیر انتروویروس‌هاست، بیماری علامت‌داری در آنجا ایجاد نمی‌کنند. کوکساکی ویروس‌های گروه A با ایجاد **اسهال** در بچه‌ها مرتبط‌اند اما نقش آنها تأیید نشده است.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) جداسازی ویروس

این ویروس در چند روز اول بیماری از نمونه شستشوی گلو و در چند هفته اول بیماری نیز از مدفوع جدا می‌شود. در عفونت‌های کوکساکی ویروس A21 در ترشحات بینی، مقدار زیادی ویروس دیده می‌شود. سویه‌های مختلف ویروس از مایع مغزی - نخاعی و نیز مجاری گوارشی در موارد مننژیت آسپتیک ایزوله می‌شوند. ویروس A24 را در موارد التهاب حاد خونریزی‌دهندهٔ ملتحمه چشم می‌توان از سواب‌های ملتحمه چشم، گلو و مدفوع جدا نمود.

نمونه‌های بدست آمده از بیمار به کشت بافتی و نوزاد موش تلقیح می‌گردند. در کشت‌های بافتی اثر سیتوپاتیک طی ۱۴-۵ روز ظاهر می‌شود. در نوزاد موش علایم بیماری معمولاً طی ۲-۱ هفته دیده می‌شود. به خاطر مشکلات تکنیکی، جداسازی ویروس در موش‌ها بندرت انجام می‌شود.

ب) شناسایی اسید نوکلئیک

روش‌های تشخیصی مستقیم انتروویروس‌ها آزمایشاتی حساس و سریع و مفید جهت نمونه‌های کلینیکی فراهم کرده است. تست‌های RT-PCR می‌تواند خیلی سریع برخی سروتیپ‌ها یا گونه‌های بیشتری را شناسایی نماید. این تست‌ها نسبت به روشهای کشت سلولی مزایایی دارند چرا که بعضی از ایزوله‌های کلینیکی انتروویروس رشد ضعیفی دارند. تست‌های Real-time PCR از نظر حساسیت با آزمایشات PCR ابداعی قابل مقایسه هستند، اما انجام آنها مشکلات کمتری دارد.

ج) سرولوژی

آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در اوایل عفونت ظاهر شده و اختصاصی می‌باشند؛ این آنتی بادیها سال‌ها پایدار می‌مانند. با روش‌هایی مانند ایمونوفلورسانس می‌توان آنتی‌بادی‌های سرمی را تعیین نمود. ارزیابی تست‌های سرولوژیکی به دلیل زیادبودن تیپ‌های آن مشکل است، مگر اینکه آنتی‌ژن مورد استفاده در تست، از بیمار خاصی یا در هنگام شیوع اپیدمی خاصی بدست آمده باشد.

بزرگسالان نسبت به کودکان آنتی بادی علیه بیشتر تیپ‌های کوکساکی ویروس‌ها را به میزان بیشتری دارند و این بیانگر این است که آلودگی‌های متعدد با این ویروس‌ها شایع بوده و با بالارفتن سن نیز میزان آن افزایش می‌یابد.

اپیدمیولوژی

در سراسر دنیا کوکساکی‌ویروس‌ها به صورت پراکنده وجود دارند و به طور عمده از مدفوع انسان، سواب‌های گلو، و فاضلاب جدا می‌شوند. در سراسر دنیا آنتی‌بادی‌هایی که علیه کوکساکی ویروس‌ها ایجاد می‌شوند، در سرم افراد و نیز در ایمونوگلوبولین ذخیره شده مشاهده شده‌اند.

غالب‌ترین تیپ‌های کوکساکی ویروس‌ها که طی مدت ۸ سال (۱۹۷۴–۱۹۶۷) در سطح دنیا مشاهده شده‌اند شامل تیپ‌های A9 و B5-B2 می‌باشند. در ایالات متحده آمریکا در سال‌های ۲۰۰۵–۱۹۷۰ شایع‌ترین کوکساکی ویروس‌ها، تیپ‌های A_9، B_2 و B_4 به صورت اندمیک و تیپ B_5 به صورت اپیدمیک بودند. در طی سال‌های ۲۰۰۸–۲۰۰۶، انتروویروس تیپ B1 غالب‌ترین انتروویروس شناسایی شده در ایالات متحده گردید. با وجود این، تیپ‌های دیگری ممکن است در هر سال و در هر منطقه به صورت غالب وجود داشته باشند.

در تابستان و اوایل پاییز کوکساکی‌ویروس‌ها شایع‌تر می‌باشند. در کودکانی که آنتی‌بادی ضد این ویروس‌را در تابستان تولید کردند عفونت با این ویروس را درطی این دوره نشان می‌دهند. میزان بروز بیماری‌های تب‌دار خفیف و حاد در این کودکان نسبت به کودکانی که در آنها آنتی‌بادی علیه کوکساکی ویروس ایجاد نشده‌بیشتر می‌باشد.

تماس‌های خانوادگی در ایجاد عفونت‌های کوکساکی ویروس مهم می‌باشند. پس از آنکه این ویروس‌ها وارد خانواده‌ای می‌شوند، معمولاً تمامی افراد حساس آلوده می‌گردند؛ با این حال، بیماری علامت‌دار آشکاری را نشان نمی‌دهند.

بسیاری از خصوصیات کوکساکی ویروس مشابه سایر انتروویروس‌ها می‌باشد. به علت تشابه اپیدمیولوژیکی، ممکن است انتروویروس‌های مختلف در طبیعت بطور همزمان یا حتی در یک فرد یا در نمونه حاصل از فاضلاب‌ها مشاهده شوند.

کنترل

جهت پیشگیری یا درمان بیماری‌های ناشی از کوکساکی ویروس‌ها هنوز هیچگونه واکسن یا داروی ضد ویروسی‌وجود ندارد. درمان علامتی داده می‌شود.

سایر انتروویروس‌ها

اکوویروس‌ها (Enteric cytopathogenic human orphan viruses) به دلیل اینکه دستگاه گوارشی انسان را آلوده می‌کنند و فقط از تلقیح به بعضی از کشت‌های بافتی انسان قابل جداسازی هستند، در یک گروه طبقه‌بندی می‌شوند. بیش از ۳۰ سروتیپ از این ویروس‌ها شناسایی شده است، اما تمام این ویروس‌ها در انسان بیماری ایجاد نمی‌کنند. جدایه‌های تازه‌تر به صورت انتروویروس‌های شماره‌دار طراحی شده‌اند. انتروویروس‌های گروه D شامل ۵ سروتیپ می‌باشند (۶۸، ۷۰، ۹۴، ۱۱۱ و ۱۲۰). بیماری‌هایی که توسط اکوویروس‌ها و انتروویروس‌های دیگر ایجاد می‌شوند شامل: منتژیت آسپتیک، آنسفالیت، بیماری تب‌دار با یا بدون راش، سرماخوردگی معمولی و بیماری چشمی می‌باشند.

یافته‌های بالینی

جهت اثبات اتیولوژی اکوویروس در ایجاد بیماری معیارهای زیر به کار می‌روند که شامل: ۱) ویروس از بیماران آلوده نسبت به افراد سالمی که از نظر سنی و شرایط اقتصادی – اجتماعی مشابه هستند و در همان منطقه و همان زمان زندگی می‌کنند، با درصد بیشتری جدا شود. ۲) در طی مراحل بیماری، آنتی‌بادی‌هایی علیه ویروس ایجاد شود. در صورتی که توسط عوامل شناخته شده دیگری سندرم بالینی مورد نظر ایجاد شود، در مورد آلودگی همزمان با آن ویروس‌ها باید شواهد ویروس‌شناسی و سرولوژی منفی باشد. ۳) از مایعات بدن یا ضایعات بافتی مانند مایع مغزی نخاعی در موارد منتژیت آسپتیک بتوان ویروس را جدا کرد.

برخی از اکوویروس‌ها با منتژیت آسپتیک مرتبط هستند. بثورات پوستی معمولاً در بچه‌های جوان شایع‌تر می‌باشند. اسهال توسط برخی از تیپ‌ها در نوزادان‌ایجاد می‌شود. اکثر اکوویروس‌ها باعث بیماری آشکار ومشخصی نمی‌گردند.

در سال ۲۰۱۴ طغیان بزرگی از انتروویروس ۶۸ در ایالات متحده تشخیص داده شد، که موجب بیماری شدید تنفسی در ‎>۱۰۰۰‎ فرد در تمامی کشور، به ویژه در میان کودکان دارای آسم یا تنگی نفس، گردید. در حالی که اغلب بیماران بهبود یافتند، بخش کوچکی از آنها مرتبط با فلج شل شدید بودند، که آن را به عنوان یک دغدغه مهم بهداشت عمومی مطرح نمود. انتروویروس ۶۸ خصوصیات مشترک متعددی را با رینوویروس‌ها، از جمله حساسیت به اسید و دمای رشد بهینه پایین، دارا است و پیش از این به عنوان رینوویروس ۸۷

دسته‌بندی شده بود. مرور مطالعات گذشته موارد بیماری را در اوایل ۲۰۱۲ نشان می‌دهد، و آنالیزهای بعدی ترادف‌یابی نشان داد که ویروس‌های مرتبط با میلیت شل حاد به یک سویه در clade B1 که در سال ۲۰۱۰ تظاهر یافته بود، گروه‌بندی می‌شوند.

عامل اصلی التهاب ملتحمه خونریزی دهنده انتروویروس تیپ ۷۰ می‌باشد. از بافت ملتحمه بیمارانی که به شکل پاندمی در سال‌های ۱۹۷۱-۱۹۶۹ در آفریقا و جنوب شرقی آسیا اتفاق افتاد، این ویروس جدا شده است. التهاب حاد خونریزی دهنده بافت ملتحمهٔ چشم، تهاجم ناگهانی به بافت پرخون زیر ملتحمه چشمی می‌باشد. بیماری در بزرگسالان شایع‌تر است و دوره کمون یک روز بوده و طول دورهٔ بیماری ۱۰-۸ روز می‌باشد. بهبودی کامل حاصل می‌شود. ویروس به طور وسیعی در جامعه بوده و سریعاً در جمعیت‌های شلوغ و شرایط بهداشتی نامطلوب پخش می‌شود.

از بیماران مبتلا به مننژیت، آنسفالیت و فلج مشابه پولیومیلیت انتروویروس تیپ ۷۱ جدا شده و عامل مهمی در بیماری سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در سراسر جهان مشاهده شده و گاهی کشنده است. در سال ۲۰۰۸، در چین، شیوع بیماری دست - پا - دهان ناشی از انتروویروس ۷۱ اتفاق افتاد و حدود ۴۵۰۰ نفر مبتلا شدند و ۲۲ مورد مرگ در نوزادان و کودکان مشاهده شد.

با پاکسازی کامل پولیومیلیت در کشورهای توسعه یافته، سندرم‌های سیستم عصبی مرکزی مرتبط با کوکساکی ویروس‌ها، اکوویروس‌ها و انتروویروس‌های دیگر بارزتر شده‌اند. در بچه‌های کمتراز یک سال ممکن است به اختلالات عصبی و مغزی منجر گردد. انتروویروس‌های ایزوله شده از نمونه‌های مدفوعی بیماران مبتلا به فلج شل در استرالیا در سال‌های بین ۱۹۹۶ و ۲۰۰۴ شامل کوکساکی‌ویروس‌های A24 و B5، اکوویروس‌های ۹، ۱۱ و ۱۸ و انتروویروس‌های ۷۱ و ۷۵ بوده است که انتروویروس ۷۱ شایع‌ترین آنها می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

براساس علایم بالینی تشخیص عفونت اکوویروس‌ها در یک فرد میسر نیست. با وجود این، در شرایط اپیدمی اکوویروس‌ها باید مورد توجه قرار گیرند: ۱) شیوع مننژیت آسپتیک در تابستان ۲) اپیدمی‌های بیماری‌های تب‌دار همراه با بثورات پوستی که در تابستان به ویژه در کودکان کم‌سن و سال رخ می‌دهد.

تشخیص وابسته به روش‌های آزمایشگاهی است. تست‌های شناسایی اسید نوکلئیک مانند PCR نسبت به روش جداسازی ویروس جهت تشخیص سریع‌تر می‌باشند. اگرچه ویروس خاصی ممکن است از طریق PCR شناسایی نگردد اغلب تعیین سروتیپ اختصاصی انتروویروس آلوده‌کننده همراه با بیماری ضروری نیست.

جداسازی ویروس ممکن است از سوآب‌های گلو، مدفوع، سوآب‌های مقعد، و در مننژیت آسپتیک از مایع مغزی - نخاعی انجام پذیرد. انجام تست‌های سرولوژی به دلیل ازدیاد تیپ‌های ویروس کاربردی نیست، بجز زمانی که ویروس از یک بیمار یا در طی یک دوره شیوع بیماری بالینی مشخص جدا شده باشد. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و مهارکننده هماگلوتیناسیون اختصاصی تیپ ویروس بوده و ممکن است سال‌ها پایدار بمانند.

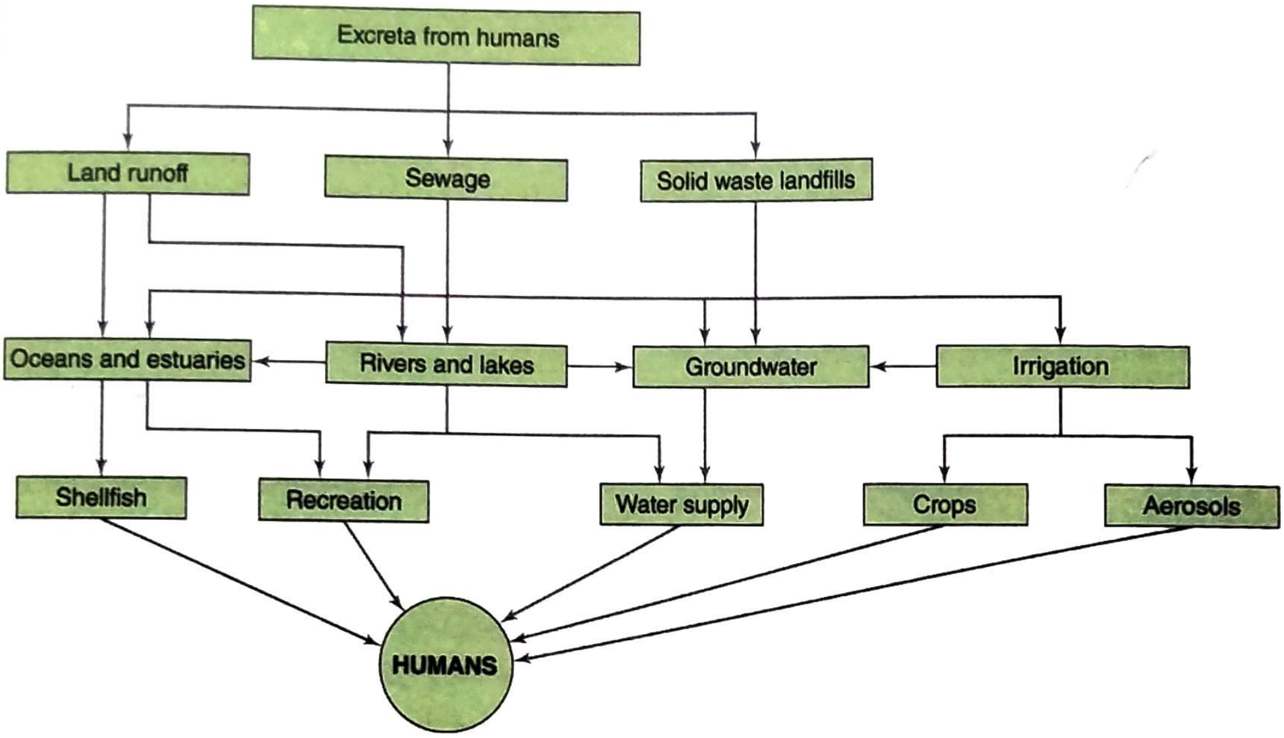
چنانچه ویروسی از کشت بافتی ایزوله گردد، با انواع مختلفی از آنتی‌سرم‌های انتروویروس‌ها بررسی می‌شود. با استفاده از آزمون‌های ایمونوفلورسانس یا نوترالیزاسیون (خنثی‌سازی) تیپ ویروس تعیین می‌شود. عفونت همزمان با دو یا بیش از دو انتروویروس ممکن است رخ دهد.

اپیدمیولوژی

اپیدمیولوژی اکوویروس‌ها با سایر انتروویروس‌ها مشابه است. در تمام نقاط جهان این ویروس‌ها مشاهده می‌شوند و در کودکان نسبت به بزرگسالان بیشتر مشاهده می‌شوند. در مناطق با آب و هوای معتدل عمدتاً در تابستان و پاییز عفونت با این ویروس رخ می‌دهد و در کودکانی که در خانواده‌های کم درآمد زندگی می‌کنند نسبت به کودکانی که در شرایط و وضعیت اقتصادی مناسب‌تری زندگی می‌کنند ۵ برابر بیشتر می‌باشد.

در سال‌های ۱۹۷۴-۱۹۶۷ شایع‌ترین اکوویروس‌های مشاهده شده در سراسر دنیا شامل تیپ‌های ۴، ۶، ۹، ۱۱ و ۳۰ بودند. در امریکا از سال ۲۰۰۵-۱۹۷۰ شایع‌ترین اکوویروس‌های شناسایی شده، تیپ‌های ۶، ۹، ۱۱، ۱۳ و ۳۰، همچنین کوکساکی ویروس‌های A9، B2، B4، B5 و انتروویروس ۷۱ بوده و بیماری ایجاد شده در این بیماران، مننژیت آسپتیک و آنسفالیت‌می‌باشد. با وجود این، مانند تمام انتروویروس‌ها ممکن‌است انتشار سروتایپ‌های مختلف اکوویروس در زمان‌های مختلف تغییر پیدا کند.

در امریکا، از سال ۲۰۰۵-۱۹۷۰،پانزده سروتیپ، بیش از ۸۳٪ موارد گزارشات را شامل می‌شوند. ۴۴٪ موارد بیماری در کودکان زیر یک سال اتفاق افتاده است.



شکل ۴-۳۶. راههای انتشار بالقوه ویروس‌های روده‌ای به محیط.

بررسی خانواده‌هایی که با انتروویروس‌ها تماس داشته‌اند، نشان داده است که این ویروس‌ها به آسانی انتشار می‌یابند و در افرادی که فاقد آنتی‌بادی علیه این ویروس می‌باشند، شیوع عفونت بیشتر است. این موضوع درمورد تمامی انتروویروس‌ها صادق است.

کنترل

به تمامی کودکان کم‌سن اجتناب از تماس با بیماران تب‌دار حاد به ویژه اگر با بثورات پوستی همراه باشند توصیه می‌شود. برای درمان یا پیشگیری از بیماری‌های اکوویروس هیچگونه واکسن یا درمان ضدویروسی (به غیر از واکسن پولیو) وجود ندارد.

انتروویروس‌ها در محیط

در مورد اعضاء گروه انتروویروس‌های انسانی تنها مخزن شناخته شده انسان می‌باشد. این ویروس‌ها در مدفوع به مدت طولانی‌تری نسبت به ترشحات مجرای گوارشی فوقانی دفع می‌شوند. راه معمول انتشار ویروس آلودگی دست‌ها، ظروف، غذا و آب با مدفوع می‌باشد. در فاضلاب به مقادیر مختلف وجود دارند و فاضلاب می‌تواند به عنوان منبع آلودگی آب آشامیدنی، استحمام، آبیاری و شنا باشد (شکل ۴-۳۶). انتروویروس‌ها به روش‌های گندزدایی فاضلاب و کلرزنی معمول آب‌ها مقاوم هستند و در بسیاری از مناطق دنیا فضولات انسانی بدون گندزدایی و یا با گندزدایی نامناسب وارد آبهای طبیعی می‌شوند. شناسایی عفونت‌های انتروویروسی که از راه آب منتقل می‌شوند، مشکل است و این ویروس‌ها می‌توانند از منبع آلودگی تا فواصل زیادی انتقال یافته و عفونی باقی بمانند. جذب ویروس‌ها توسط مواد آلی و رسوبی، آنها را از غیرفعال شدن محافظت کرده و به انتشار آنها کمک می‌کند. جانوران صدف‌دار دریایی مانند صدف خوراکی، حلزون دوکفه‌ای و صدف سیاه حاوی مقادیر زیادی از ویروس‌های موجود در آب بوده و چنانچه به خوبی و کافی پخته نشوند، قادر به انتقال بیماری می‌باشند. کلی‌فرم‌های مدفوعی به عنوان استانداردهای باکتریولوژی برای ارزیابی کیفیت آب آشامیدنی مورد استفاده قرار می‌گیرند که احتمالاً انتقال بیماری‌های ویروسی را نشان نمی‌دهد.

رینوویروس‌ها (Rhinovirus)

این گروه از ویروس‌ها عامل سرماخوردگی معمولی می‌باشند. این ویروس‌ها، شایع‌ترین عواملی هستند که از افراد مبتلا به

بیماری خفیف مجاری تنفسی فوقانی جدا می‌شوند. معمولاً در ترشحات بینی دیده می‌شوند، اما در حلق و ترشحات دهانی نیز ممکن است مشاهده شوند. این ویروس‌ها مانند کوروناویروس‌ها، آدنوویروس‌ها، انتروویروس‌ها، ویروس‌های پاراآنفلوانزا و ویروس‌های آنفلوانزا، عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی مانند سرماخوردگی معمولی ایجاد می‌کنند. رینوویروس‌ها عامل حدود نیمی از موارد تشدید آسم می‌باشند.

طبقه‌بندی

ایزوله‌های رینوویروس انسانی به طور مرتب شماره‌گذاری می‌شوند. بیش از ۱۵۰ تیپ شناسایی شده است. ایزوله‌هایی که داخل گونه‌ها وجود دارند در نواحی مشخص کدکنندهٔ پروتئین بیش از ۷۰ درصد تشابه سکانس دارند.

رینوویروس‌های انسانی به گروه‌هایی با رسپتور بزرگ و کوچک تقسیم می‌شوند. ویروس‌های گروه بزرگ، ادهسین داخل سلولی مولکول یک (ICAM-1) را به عنوان رسپتور و ویروس‌های گروه کوچک به غشاهای خانواده رسپتور لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR) متصل می‌شوند.

خصوصیات ویروسی

الف) خصوصیات کلی

رینوویروس‌ها، دارای شباهت زیادی با سایر انتروویروس‌ها هستند اما با انتروویروس انسانی A تا D (HEV) از نظر چگالی شناوری در کلرور سزیم (۱/۴g/ml) تفاوت دارند و نسبت به سایر انتروویروس‌ها به اسید ناپایدارند. این ویروس‌ها در pH کمتر از ۶–۵ ناپایدار هستند و غیرفعال‌سازی کامل آنها در pH=۳ رخ می‌دهد. رینوویروس‌ها نسبت به سایر انتروویروس‌ها پایداری بیشتری نسبت به حرارت دارند و ممکن است قادر باشند به مدت چندین ساعت در سطح محیط پایدار بمانند.

شباهت سکانس نوکلئوتیدی ژنوم کامل در میان تمامی رینوویروس‌ها و میان انتروویروس‌ها و رینوویروس‌ها بیش از ۵۰ درصد می‌باشد. در نواحی ژنومی اختصاصی تشابه کمتر یا بیشتری وجود دارد.

در سال ۲۰۰۹، ژنوم تمام سوشهای شناخته شده رینوویروس تعیین توالی شد و نواحی حفاظت شده و متغیر مشخص گردید. این اطلاعات، فهم پتانسیل بیماری‌زایی و طراحی داروهای ضدویروسی و واکسن‌ها علیه این ویروس را تسهیل خواهند کرد.

ب) حساسیت حیوانات و رشد ویروس

فقط در انسان، گیبون (gibbon) و شمپانزه این ویروس‌ها قادر به ایجاد عفونت می‌باشند. این ویروس بر روی تعدادی از رده‌های سلولی از جمله WI-38 و MRC-5 قادر به رشد می‌باشد. برخی از سویه‌های ویروس که برای رشد به محیط‌های غنی و اختصاصی نیاز دارند، قادر به رشد در کشت‌های بافتی موش خرما و اپی‌تلیوم نای انسان می‌باشند. رینوویروس‌ها در ۳۳°C بهترین رشد و تکثیر را نسبت به ۳۷°C دارند که این حرارت با دمای بینی و حلق انسان مشابه است.

ج) خصوصیات آنتی‌ژنیک

از این ویروس‌ها بیش از ۱۵۰ سروتیپ شناسایی شده است. براساس فقدان واکنش متقاطع در تست‌های نوترالیزاسیون با استفاده از آنتی‌سرم پلی‌کلونال سروتیپ‌های جدید را می‌توان شناسایی نمود. رینوویروس انسانی سروتیپ ۸۷ مشابه انتروویروس سروتیپ ۶۸ انسانی می‌باشد.

بیماریزایی و آسیب‌شناختی

ویروس از طریق مجاری تنفسی فوقانی می‌تواند وارد بدن شود. به مدت ۲ تا ۴ روز بعد از تماس فرد با ویروس در ترشحات بینی تیتر بالایی از ویروس مشاهده می‌شود که با شدت بیماری مرتبط است. سپس مقدار ویروس کاهش می‌یابد، اما سیر بیماری ادامه دارد. ویروس در برخی موارد ممکن است به مدت ۳ هفته قابل شناسایی باشد. رابطه مستقیمی بین میزان ویروس موجود در ترشحات و شدت بیماری وجود دارد.

تکثیر ویروس محدود به سطح اپی‌تلیوم مخاط بینی می‌باشد. زیر مخاط و اپی‌تلیوم سطحی تغییرات بافت‌شناسی محدود مشاهده می‌شود، که این تغییرات شامل ادم و ارتشاح سلولی خفیف می‌باشد. میزان ترشح بینی و نیز غلظت پروتئین موجود در ترشحات افزایش می‌یابند.

رینوویروس‌ها به ندرت در بزرگسالان سالم عامل بیماری مجاری تنفسی تحتانی می‌باشند، گرچه با اغلب موارد تشدید آسم حاد مرتبط هستند. تجربیاتی که تحت شرایط کنترل شده انجام شده، نشان می‌دهد که سرما و پوشیدن لباس‌های مرطوب سرماخوردگی ایجاد نمی‌کنند و استعداد آلودگی فرد را به عفونت ویروسی افزایش نمی‌دهند. یکی از علایم اولیه سرماخوردگی احساس لرز است.

یافته‌های بالینی

دوره کمون این بیماری کوتاه‌مدت و ۴-۲ روز می‌باشد. مرحله حاد بیماری معمولاً ۷ روز ادامه دارد، با وجود این سرفه‌های خشک ممکن است ۲ تا ۳ هفته طول بکشد. بالغین به طور متوسط ۲-۱ دو بار در سال به آن مبتلا می‌شوند. علایم بیماری در بزرگسالان شامل عطسه، گرفتگی بینی، ترشح بینی و گلودرد می‌باشد و علایمی مانند سردرد، سرفه خفیف، بی‌قراری و لرز نیز ممکن است مشاهده شود. تب خفیفی وجود داشته و یا اصلاً تبی مشاهده نمی‌شود. مخاط بینی و نازوفارنکس قرمز و ملتهب می‌گردد. برای افتراق سرماخوردگی ناشی از رینوویروس‌ها از سایر ویروس‌ها هیچگونه علایم بالینی متمایز کننده‌ای وجود ندارد. اوتیت حاد گوش میانی، سینوزیت، برونشیت یا پنومونی به ویژه در کودکان ممکن است در اثر عفونت‌های ثانویه باکتریایی رخ دهد.

ایمنی

در سرم و در ترشحات اکثر افراد آنتی‌بادی خنثی‌کننده علیه ویروس عفونی دیده می‌شود. مقدار پاسخ آنتی‌بادی از ۳۷ درصد تا بیش از ۹۰ درصد بسته به نوع آزمایش به کار رفته، متفاوت است.

طی مدت ۷ تا ۲۱ روز پس از عفونت آنتی‌بادی ظاهر می‌شود. در ترشحات بینی ظهور آنتی‌بادی خنثی‌کننده با پیدایش آنتی‌بادی در سرم همزمان می‌باشد. به دلیل اینکه ظهور آنتی‌بادی، با تأخیر همراه است، تصور بر این است که بهبودی از بیماری به آنتی‌بادی بستگی ندارد؛ با این حال ممکن است آنتی‌بادی در حذف نهایی عفونت مؤثر باشد. همچنین در بهبودی از بیماری ممکن است اینترفرون مفید باشد.

اپیدمیولوژی

در سراسر جهان این بیماری اتفاق می‌افتد. بروز بیماری در مناطقی با آب و هوای معتدل در اوایل پاییز و اواخر بهار بیشتر است و در تابستان کمترین میزان را دارد. افرادی که در جوامع دورافتاده‌و ایزوله زندگی می‌کنند، نسبت به ویروس خیلی حساس می‌باشند.

تصور بر این است که ویروس از طریق تماس نزدیک و توسط قطرات تنفسی آلوده منتقل می‌شود. انگشتان فرد مبتلا به سرماخوردگی معمولاً آلوده بوده و از طریق دست‌دادن یا تماس با وسایل آلوده مانند دستگیره در انتقال به فرد حساس رخ می‌دهد. رینوویروس‌ها قادرند به مدت چند ساعت در سطوح محیطی آلوده باقی بمانند. انتقال ویروس توسط دست‌های آلوده فرد سرماخورده نسبت به انتشار ویروس معلق موجود در هوا بیشتر است.

در نوزادان و کودکان بیشترین میزان عفونت مشاهده می‌گردد و با افزایش سن، کاهش می‌یابد. مکان مهم انتشار ویروس، خانواده می‌باشد. معمولاً توسط کودکان و قبل از سن مدرسه و یا در سنین مدرسه ورود ویروس انجام می‌گیرد. در خانواده‌ها میزان عفونت ثانویه از ۳۰ تا ۷۰ درصد متغیر است. عفونت در کودکان علائم بالینی داشته در حالی که در بزرگسالان اغلب بدون علامت بالینی می‌باشد.

سروتیپ‌های متعدد رینوویروس در یک جامعه، در یک فصل خاص موجب شیوع بیماری می‌شوند و سروتیپ‌های متفاوت در فصول مختلف سال ممکن است، نقش مهمی در بیماری تنفسی داشته باشند. تعداد سروتیپ‌هایی که باعث بیماری در هر دورهٔ زمانی می‌شوند، ممکن است زیاد باشند.

درمان و پیشگیری

برای این بیماری پیشگیری یا درمان خاصی وجود ندارد. تهیه یک واکسن مناسب رینوویروس به دلیل مشکل‌بودن کشت رینوویروس در کشت‌های سلولی، ایمنی ناپایدار و سروتیپ‌های متفاوت عامل سرماخوردگی میسر نمی‌باشد.

به علت مشکلاتی که در تهیه واکسن وجود دارد، تصور بر این است که داروهای ضد رینوویروس بیشتر جهت پیشگیری و کنترل عفونت‌های رینوویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از ترکیبات مؤثر در درمان در شرایط آزمایشگاهی در درمان بالینی مؤثر نبوده‌اند.

گروه پارکوویروس (Parechovirus group)

این جنس در سال ۱۹۹۰ تعریف گردید و حاوی ۱۹ تیپ می‌باشد که از میان آنها تیپ‌های ۱ و ۲ به‌طور کلاسیک به عنوان اکوویروس ۲۲ و ۲۳ طبقه‌بندی می‌گردند. پارکوویروس‌ها متنوع‌تر از انتروویروس‌ها هستند، هیچ ترادف پروتئینی‌ای که بیشتر از ۳۰٪ هم‌خوانی با پروتئین‌های مرتبط در سایر پیکورناویروس‌ها داشته باشد، ندارد. کپسید آن دارای سه پروتئین است چرا که پروتئین پیش‌ساز PVO، نشکسته است.

عفونت‌های پارکوویروس اغلب در دوران اولیهٔ کودکی کسب می‌گردند. این ویروس‌ها در دستگاه‌های تنفسی و گوارشی تکثیر می‌یابند. گزارش شده است که آنها بیماری‌هایی مشابه با سایر

انتروویروس‌ها ایجاد می‌کنند، مانند بیماری‌های ملایم تنفسی و گوارشی، مننژیت، و سپسیس نوزادان.

پارکوویروس انسانی ۱ یکی از ۱۵ انتروویروس معمول شناسایی شده از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸ بوده است. به هر حال، پارکوویروس انسانی نمی‌تواند به وسیلهٔ روش‌های تیپ‌بندی اختصاصی اسید نوکلئیک انتروویروسی که معمولاً استفاده می‌شوند تشخیص داده شود از اینرو ممکن است این گزارش کمتر از حد واقعی باشد. روش‌های PCR اختصاصی جهت تشخیص پارکوویروس در نمونه‌های بیماران وجود دارند.

بیماری دهان و پا (آفتوویروس چهارپایان) (Aphthovirus of Cattle)

در آمریکا بیماری مسری حیوانات سم‌دار مانند گاو، گوسفند، بز و خوک، نادر است، اما به صورت آندمیک در مکزیک و کانادا مشاهده می‌شود. از طریق تماس یا مصرف گوشت حیوانات آلوده ممکن است بیماری به انسان انتقال یابد. در انسان علایم‌بیماری با تب، افزایش ترشح بزاق و ایجاد وزیکول‌هایی در غشاء مخاطی دهان، و پوست کف، پا مشخص می‌شود.

این بیماری توسط یک پیکورناویروس ایجاد می‌شود که نسبت به اسید حساس بوده و چگالی شناوری آن در کلرید سزیم ۱/۴۳g/ml می‌باشد. در pH زیر ۶/۸ ناپایدار می‌باشد. از این ویروس حداقل ۷ تیپ و بیش از ۵۰ زیر تیپ شناسایی شده است.

در مراحل اولیه عفونت که ویرمی در حیوانات وجود دارد و یا زمانی که وزیکول‌های موجود در دهان و روی پاها تخریب می‌گردند و مقادیر زیادی ویروس آزاد می‌شود، بیماری فوق‌العاده مسری است. مواد مترشحه به مدت طولانی قدرت عفونت‌زایی دارند. در حیوانات میزان مرگ و میر پایین بوده و ممکن است به ۷۰ درصد برسد. در حیوانات آلوده تولید شیر و گوشت معمولاً کاهش می‌یابد. برخی از گاوها تا ۸ ماه به عنوان کانون عفونت باقی می‌مانند. ایمنی کوتاه مدتی بعد از عفونت طبیعی،بوجود می‌آید.

حیوانات گوناگونی به عفونت ناشی از این ویروس حساس هستند و از حداقل ۷۰ گونه حیوانات ویروس را ایزوله نمودند.با تلقیح ویروس به پای حیوانات می‌توان بیماری مشخصی را ایجاد نمود. از ویروس‌هایی که در کشت‌های بافتی تکثیر یافته‌اند با فرمالین واکسن تهیه می‌گردد. ایمنی‌زایی طولانی‌مدتی توسط این واکسن‌ها بوجود نمی‌آید. براساس تکنیک‌های DNA نوترکیب واکسن‌های جدیدی طراحی شده‌اند.

در اشرشیاکلی برحسب مسری‌بودن بیماری و مقاومت ویروس نسبت به غیرفعال‌سازی روش‌های کنترل بیماری تحت تأثیر قرار می‌گیرد. هنگامی که یک کانون عفونی در آمریکا مشاهده می‌شود، تمامی حیوانات آلوده را کشته و جسد آنها را نابود می‌کنند و ناحیهٔ مورد نظر به مدت ۳۰ روز قرنطینه می‌شود، در صورتی که حیوانات حساس در طی این مدت علایم بیماری را نشان‌ندهند، منطقه بی‌خطر اعلام می‌شود. قرنطینه‌کردن چهارپایان و واکسیناسیون تمامی حیوانات غیرآلوده روش‌های دیگر کنترل بیماری می‌باشد. برخی از کشورها مانند استرالیا و آمریکا ورود هرگونه مواد عفونی مانند گوشت تازه را به کشورشان ممنوع اعلام کرده‌اند و در این کشورها بیماری ریشه‌کن شده است.

چکیدهٔ فصل

- خانواده پیکورناویریده، خانواده‌ای بزرگ همراه با اعضای فراوانی است.
- پیکورناویروس‌ها ویروس‌های کوچک، بدون پوشش،حاوی RNA تک‌رشته‌ای هستند که در سیتوپلاسم [سلول میزبان] تکثیر می‌یابند. RNAهای ژنومی جداسازی شده عفونی هستند.
- در حدود ۱۰۰ سروتیپ انترویروسی و ۱۵۰ سروتیپ دیگر رینوویروسی شناسایی گردیده است.
- پاتوژن‌های اصلی انسانی در این خانواده ویروسی قرار دارند و عبارتند از: پولیوویروس‌ها،رینوویروس‌ها و سایر انتروویروس‌ها.
- بیماری‌های حاصل شده به وسیلهٔ اعضای آن شامل فلج، مننژیت آسپتیک، پلورودینیا [درد قفسه سینه توأم با تب]، میوکاردیت، هپاتیت، لزیون‌های پوستی، بیماری‌های تنفسی، اسهال، تب، سرماخوردگی، کنژکتیویت، و بیماری حاد کودکان هستند.
- رینوویروس‌ها مسبب سرماخوردگی هستند.
- آلودگی مدفوعی راه معمول انتشار انتروویروس است؛ منابع آن می‌تواند شامل آب، غذا، دست‌ها و ادوات طبخ باشند.
- رینوویروس‌ها می‌توانند توسط ترشحات تنفسی آلوده به ویروس منتشر شوند، آلودگی با دست روشی مهم برای انتشار است.
- عفونت غیر منتهی به علائم بالینی با انتروویروس‌ها نسبت به بیماری با علائم بالینی بسیار غیرمعمول‌تر است.
- هیچ مخزن حیوانی‌ای برای انتروویروس‌های انسانی شناخته نشده است.

- هم واکسن‌های زنده و هم کشته شده پولیو وجود دارند.
- تلاشی جهانی در حال انجام است تا پولیوویروس از کل جهان حذف گردد.
- بیماری پا و دهان، بیماری شدید و بسیار مسری حیوانات، به‌وسیلهٔ یک پیکورناویروس غیر مرتبط که در جنس **آفتوویروس** طبقه‌بندی می‌شود، ایجاد می‌گردد.

سؤالات مروری

۱ - در خصوص رینوویروس‌ها کدامیک از گزینه‌های زیر صحیح می‌باشد؟

(A) سه تیپ آنتی‌ژنی وجود دارد.
(B) آمانتادین علیه عفونت اثر حفاظتی دارد.
(C) در سطوح محیطی زنده نمی‌مانند.
(D) شایع‌ترین عوامل ایجاد کننده سرماخوردگی می‌باشند.
(E) از نظر فیزیکوشیمیایی با کوروناویروس‌ها مشابه هستند.

۲ - مرد ۲۶ ساله‌ای به میوپریکاردیت که با نارسایی خفیف احتقانی قلب همراه است مبتلا می‌گردد و طی چند هفته علایم تشدید می‌شود. برای بیماری مذکور تشخیص عفونت کوکساکی ویروس تیپ B5 گزارش می‌شود. کدام یک از سندرم‌های بالینی زیر با عفونت‌های کوساکی ویروس مرتبط می‌باشند؟

(A) هرپانژین (آنژین تبخالی)
(B) میوکاردیت یا پریکاردیت
(C) مننژیت آسپتیک
(D) التهاب حاد ملتحمه خونریزی‌دهنده
(E) آتروفی عضلانی پیشرونده پس از فلج اطفال

۳ - کودک ۳ ماهه‌ای دچار تب، بی‌قراری و گریه غیرعادی می‌شود و متعاقب آن خواب‌آلودگی و عدم تعادل ظاهر می‌شود. در معاینه فیزیکی پاسخ کمی در برابر محرک‌ها مشاهده می‌شود. پونکسیون کمری انجام شده و تعداد گلبول‌های سفید مغزی - نخاعی ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر و اغلب لنفوسیت می‌باشند. مننژیت آسپتیک حادی تشخیص داده شده و علت احتمالی آن انتروویروس گزارش شده است. ویژگی بارز انتروویروس‌ها کدام است؟

(A) دورهٔ کمون در گانگلیای حسی عصبی و عود مجدد در بیمارانی که اختلال ایمنی دارند مشاهده می‌گردد.
(B) انتقال مدفوعی - دهانی راه مهم انتقال می‌باشد.
(C) وجود آنزیم RNA پلی‌مراز
(D) ورود به سلول‌ها متعاقب اتصال به گیرندهٔ ICAM-1
(E) تغییرات آنتی‌ژنیک دریفت و شیفت

۴ - واکسن‌های پیکورناویروس از چند دهه قبل استفاده می‌شدند. کدام یک از جملات زیر در خصوص واکسن‌های پیکورناویروس صحیح می‌باشد؟

(A) واکسن پولیوویروس زندهٔ ضعیف شده مقاومت در مجرای گوارشی ایجاد می‌کند.
(B) واکسن مؤثر غیرفعالی علیه سه تیپ اصلی رینوویروس‌ها وجود دارد.
(C) واکسن پولیوویروس زندهٔ ضعیف شده علیه کوکساکی ویروس گروه B که از نظر آنتی ژنی شبیه هم می‌باشند، ایجاد می‌کند.
(D) در بیمارانی که اختلال ایمنی دارند هیچ یک از واکسن‌های انتروویروسی را نباید تجویز کرد.
(E) امروزه در ایالات متحده تنها واکسن پولیوویروس زنده ضعیف شده توصیه می‌گردد.

۵ - دختر ۱۶ ساله‌ای یک ماه پس از تعطیلات تابستانی مدارس دچار تب، درد عضلانی و سردرد می‌گردد و در جامعه اپیدمی بیماری با علایم مشابه ناشی از اکوویروس رخ داده است. کدام قسمت از بدن به عنوان محل آناتومیک اولیه تکثیر اکوویروس می‌باشد؟

(A) سیستم عضلانی
(B) سیستم عصبی مرکزی
(C) مجرای گوارشی
(D) خون و سیستم لنفاوی
(E) سیستم تنفسی

۶ - کدام یک از ویژگی‌های زیر اختصاصی انتروویروس‌ها بوده و در رینوویروس‌ها مشاهده نمی‌شود؟

(A) ژنوم RNA تک‌رشته‌ای
(B) تجزیه پروتئین‌های ویروسی از یک پیش‌ساز پلی‌پروتئین در مسیر تولید
(C) مقاومت به حلال‌های چربی
(D) پایداری در pH اسیدی ($pH = 3$)
(E) تقارن ۲۰ وجهی

۷ - فرد مبتلا به آسمی، دچار تشدید بیماری به شکل حادهمراه با افزایش بیماری تنفسی حاد شده است. ویروسی جدا شده است. این ایزوله احتمالاً کدام‌یک از تیپ‌های ویروس زیر می‌باشد؟

(A) پاراآنفلوانزا
(B) پارکوویروس
(C) رینوویروس
(D) ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی
(E) اکوویروس

۸ - استفاده از واکسن غیرفعال شده فلج اطفال در بسیاری از کشورها جایگزین واکسن زنده خوراکی فلج اطفال شده است.

کدام‌یک از موارد زیر دلیل اصلی می‌باشد؟

(A) استفاده از واکسن غیرفعال شده بسیار مؤثرتر می‌باشد.

(B) احتمال خطر بیماری ناشی از واکسن بیشتر از بیماری ایجاد شده توسط ویروس وحشی در نواحی که پولیو ویروس ریشه‌کن شده، می‌باشد.

(C) سوش‌های پولیو ویروس در گردش تغییر پیدا می‌کنند و واکسن زنده در بسیاری از کشورها خیلی مؤثر نمی‌باشد.

(D) تنها یک دوز از واکسن غیرفعال شده در مقایسه با چندین دوز واکسن خوراکی نیاز می‌باشد.

۹ - شیوع‌هایی از بیماری دست - پا - دهان(با ضایعات دهانی و راش‌های وزیکولار) اتفاق می‌افتد و ممکن است منجر به مرگ نوزادان گردد. بیماری توسط کدام‌یک ایجاد می‌شود؟

(A) ویروس بیماری پا و دهان

(B) پاکس ویروس

(C) انتروویروس‌های غیر از پولیو

(D) رینوویروس

(E) ویروس سرخجه

۱۰ - مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که گروه اصلی انتروویروس‌ها به صورت پایداری در امریکا در حال گردش هستند. کدام‌یک از عبارات زیر صحیح‌تر است؟

(A) همه اعضای گروه اصلی، الگوی اپیدمیکی از شیوع‌های بیماری را نشان می‌دهند.

(B) گروه شامل حدود نیمی از انتروویروس‌های شناخته شده می‌باشد.

(C) بیماری اغلب در نوجوانان و بزرگسالان اتفاق می‌افتد.

(D) اعضا گروه همه به عنوان کوکساکی ویروس‌های A و B طبقه‌بندی می‌شوند.

(E) این گروه اصلی، اغلب موارد بیماری انتروویروسی را شامل می‌شوند.

۱۱ - تمامی‌گفته‌های زیر در رابطه با رینوویروس‌ها صحیح است <u>بجز</u>:

(A) رینوویروس‌ها یکی از شایع‌ترین عوامل سرماخوردگی هستند.

(B) رینوویروس‌ها در ۳۳°C بهتر از ۳۷°C رشد می‌کنند. از اینرو آنها بیشتر تمایل دارند در دستگاه تنفسی فوقانی ایجاد بیماری کنند تا دستگاه تنفسی تحتانی.

(C) رینوویروس‌ها اعضایی از خانواده پیکورناویروس هستندو در ساختمان و تکثیر خود مشابه پولیوویروس هستند.

(D) ایمنی حاصله توسط واکسن رینوویروس عالی است چراکه فقط یک سروتیپ از آن وجود دارد.

۱۲ - هر دوی واکسن‌های زنده تخفیف حدت یافتهٔ خوراکی پولیو (OPV) و واکسن غیر فعال شدهٔ پولیو (IP) موجود هستند. در کدامیک از شرایط زیر استفاده از OPV ترجیح داده می‌شود؟

(A) واکسیناسیون مرسوم نوزادان

(B) برنامهٔ ایمن‌سازی جامع در مناطق اندمیک پولیومیلیت

(C) ایمونیزاسیون بالغین

(D) بیمارانی که درمانی دریافت نموده‌اند که مهارکننده ایمنی می‌باشد.

(E) تماس‌های خانوادگی بیماران دچار نقص ایمنی

۱۳ - کدامیک از گفته‌های زیر دربارهٔ مننژیت انتروویروسی صحیح است؟

(A) عموماً واکسن‌ها جهت حفاظت علیه این بیماری در دسترس هستند.

(B) علامت اصلی فلج عضله است.

(C) انتقال معمولاً به وسیلهٔ مسیر دهان - مدفوع است.

(D) عوامل مسبب به خوبی در محیط بقا ندارند.

(E) بهبودی به ندرت کامل است.

۱۴ - مانع اصلی در کنترل عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی رینوویروس‌ها توسط ایمونیزاسیون کدامیک از موارد زیر است؟

(A) پاسخ ایمنی موضعی و سیستمیک ضعیف به این ویروس‌ها

(B) تعداد بالای سروتیپ‌های رینوویروس

(C) اثرات جانبی واکسن

(D) ناتوانی در رشد ویروس‌ها در کشت سلولی

۱۵ - تمامی سندرم‌های بالینی زیر مربوط به عفونت با پیکورناویروس‌ها است <u>بجز</u>:

(A) میوکاردیت یا پری‌کاردیت

(B) هپاتیت

(C) منونوکلئوزیس

(D) مننژیت

پاسخ‌ها

D - ۱	E - ۲	B - ۳	A - ۴	C - ۵
D - ۶	C - ۷	B - ۸	C - ۹	E - ۱۰
D - ۱۱	B - ۱۲	C - ۱۳	B - ۱۴	C - ۱۵

فصل

۳۷ رئوویروس‌ها، روتاویروس‌ها و کالیسی‌ویروس‌ها

رئوویروس‌ها، حاوی ژنوم RNA دو رشته‌ای و قطعه‌قطعه با اندازهٔ متوسط می‌باشند. در این خانواده روتاویروس‌های انسانی یکی از مهم‌ترین عوامل گاستروآنتریت نوزادان در سراسر دنیا می‌باشند (شکل ۱-۳۷). گاستروآنتریت حاد بیماری بسیار شایعی است که اثرات بهداشتی اجتماعی وسیعی دارد. تخمین زده می‌شود که در کشورهای در حال توسعه این بیماری سالانه موجب مرگ ۱/۵ میلیون کودک در سنین قبل از مدرسه می‌گردد که در این میان روتاویروس مسئول ۶۰۰,۰۰۰ مورد مرگ و میر است. در امریکا گاستروآنتریت حاد بعد از عفونت‌های تنفسی حاد عامل مهم بیماری در خانواده‌ها می‌باشد.

کلسی‌ویروس‌ها (Caliciviruses) ویروس‌های کوچک با ژنوم RNA تک‌رشته‌ای می‌باشند. خانوادهٔ حاوی نوروویروس‌ها عامل اصلی گاستروآنتریت اپیدمیک غیرباکتریایی در سراسر جهان است. آستروویروس‌ها نیز ایجاد گاستروانتریت می‌کنند.

رئوویروس‌ها و روتاویروس‌ها

در جدول ۱-۳۷ ویژگی‌های مهم رئوویروس‌ها خلاصه‌شده است.

ساختمان و ترکیب

این ویریون‌ها قطری حدود ۸۰-۶۰ نانومتر و کپسید دو لایه‌ای بیست وجهی دارند (روتاویروس‌ها ساختمان سه‌لایه‌ای دارند) فاقد پوشش می‌باشند. ذرات ویروسی دارای یک پوسته، فاقد پوشش کپسید خارجی بوده و ۶۰-۵۰ نانومتر قطر دارند. هسته مرکزی داخلی قطری حدود ۴۰-۳۳ نانومتر دارد(شکل ۲-۳۷). ذراتی که پوشش دو لایه‌ای دارند ذره ویروسی عفونی کاملی می‌باشند.

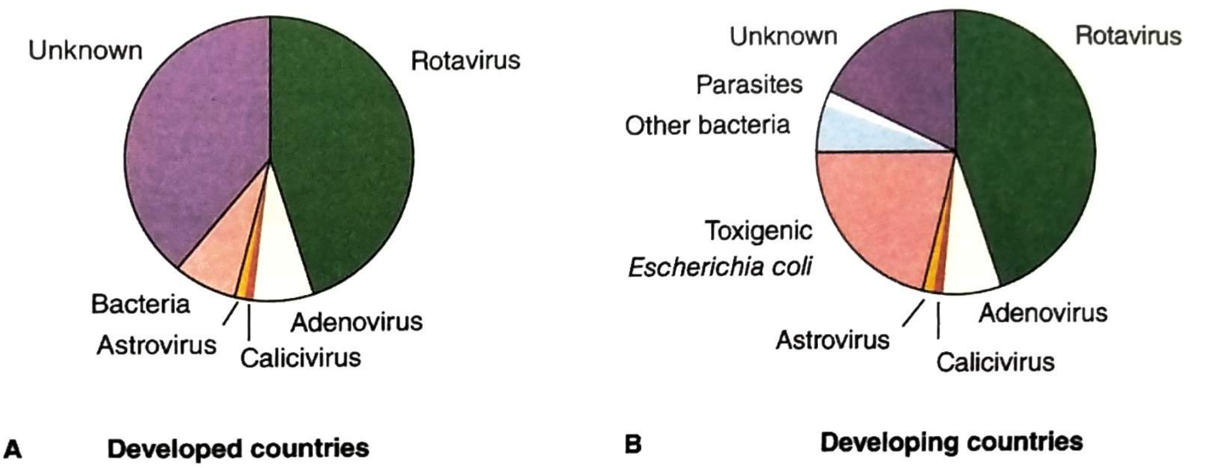
ژنوم رئوویروس زنجیر RNA دورشته‌ای، با ۱۲-۱۰ قطعه مجزا می‌باشد و بسته به گونه ویروس اندازهٔ کلی ژنوم ۱۶-۲۷kbp می‌باشد. درحالی که روتاویروس‌ها حاوی ژنوم ۱۱ قطعه‌ای و ارتورئوویروس‌ها و اوربی‌ویروس‌ها ژنوم ۱۰ قطعه‌ای دارند و ژنوم کولتی ویروس‌ها به صورت ۱۲ قطعه می‌باشد. اندازه هر یک از قطعات مجزای RNA از ۶۸۰bp (روتاویروس) تا ۳۹۰۰bp (اورتورئوویروس) متغیر است. در هسته مرکزی ویریون آنزیم‌های متعددی وجود دارد که جهت تکثیر ویروس و پوشش‌دار شدن RNA مورد نیاز می‌باشد.

روتاویروس‌ها نسبت به حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد، تغییرات pH بین ۹-۳ و حلال‌های چربی مثل اتر و کلروفرم مقاومند، اما فعالیت آنها توسط اتانول ۹۵ درصد، فنل و کلر از بین می‌رود. استفاده محدود از آنزیم‌های پروتئولیتیک عفونت‌زایی ویروس را افزایش می‌دهد.

طبقه‌بندی

خانواده رئوویریده به ۱۵ جنس تقسیم می‌شود. چهار جنس از آنها قادر به آلوده کردن انسان‌ها و حیوانات می‌باشند که شامل اورتورئوویروس (Orthoreovirus)، روتاویروس (Rotavirus)، کولتی‌ویروس (Coltivirus) و اوربی‌ویروس (Orbivirus) می‌باشند. این جنس‌ها به دو زیرخانواده تقسیم می‌شوند: اسپینارئوویرینه (Spinareovirinae) شامل ویروس‌هایی با زوایدی (Spike) بلند در ۱۲ رأس ذرات بوده (مانند اورتورئوویروس)، در حالی که اعضای سدورئوویرینه (Sedoreovirinae) صاف‌ترظاهر شده و فاقد زواید بلند سطحی می‌باشند (مانند روتاویروس).

حداقل ۸ گونه یا گروه روتاویروس (A-H)، وجود دارند، که سه گونه (A، B و C) انسان‌ها را آلوده می‌کنند. سویه‌هایی با منشأ انسانی و حیوانی ممکن است در یک سروتیپ قرار گیرند.



شکل ۱-۳۷. تخمینی از میزان نقشی که عوامل اتیولوژیک ویروسی در ایجاد بیماری شدید اسهالی داشته و موجب بستری‌شدن نوزادان و کودکان کم‌سن **A**: در کشورهای توسعه یافته **B**: کشورهای در حال توسعه می‌گردند.

جدول ۱-۳۷. ویژگی‌های مهم رئوویروس‌ها

ویریون: بیست وجهی، قطر ۸۰–۶۰ نانومتر، دارای کپسید دو لایه‌ای

ترکیب: RNA (۱۵ درصد)، پروتئین (۸۵ درصد)

ژنوم: RNA دورشته‌ای، خطی، قطعه قطعه (۱۲–۱۰ قطعه) و اندازه کلی ژنوم ۲۷kbp–۱۶ است

پروتئین‌ها: ۹ پروتئین ساختمانی، هسته مرکزی ویریون آنزیم‌های متعددی دارد

پوشش: ندارد پوشش کاذب به طور موقت (طی فرآیند تولید ذرات روتاویروس ایجاد می‌شود).

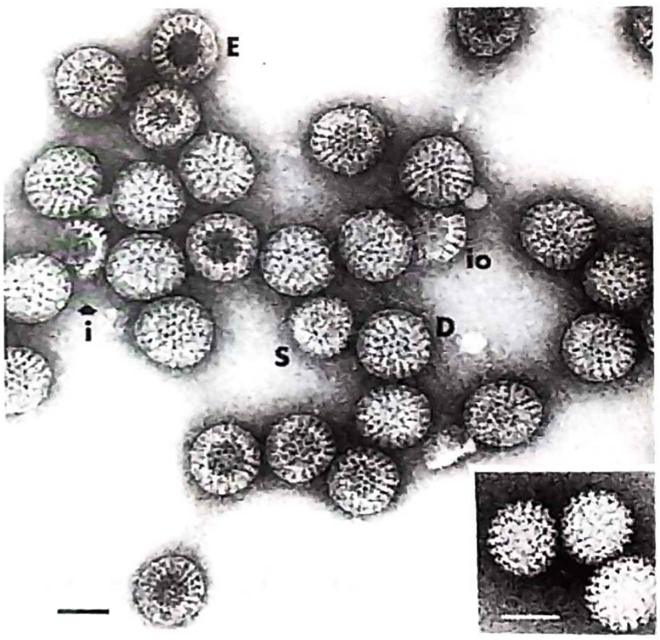
تکثیر: سیتوپلاسم، ویریون‌ها کاملاً پوشش خود را از دست نمی‌دهند.

ویژگی‌های بارز:

سازماندهی مجدد ژنتیکی در این ویروس‌ها به سهولت رخ می‌دهد.

روتاویروس‌ها عامل مهم اسهال شیرخواران می‌باشند.

برای بررسی مولکولی پاتوژنز ویروسی رئوویروس‌ها مدل‌های مناسبی می‌باشند.

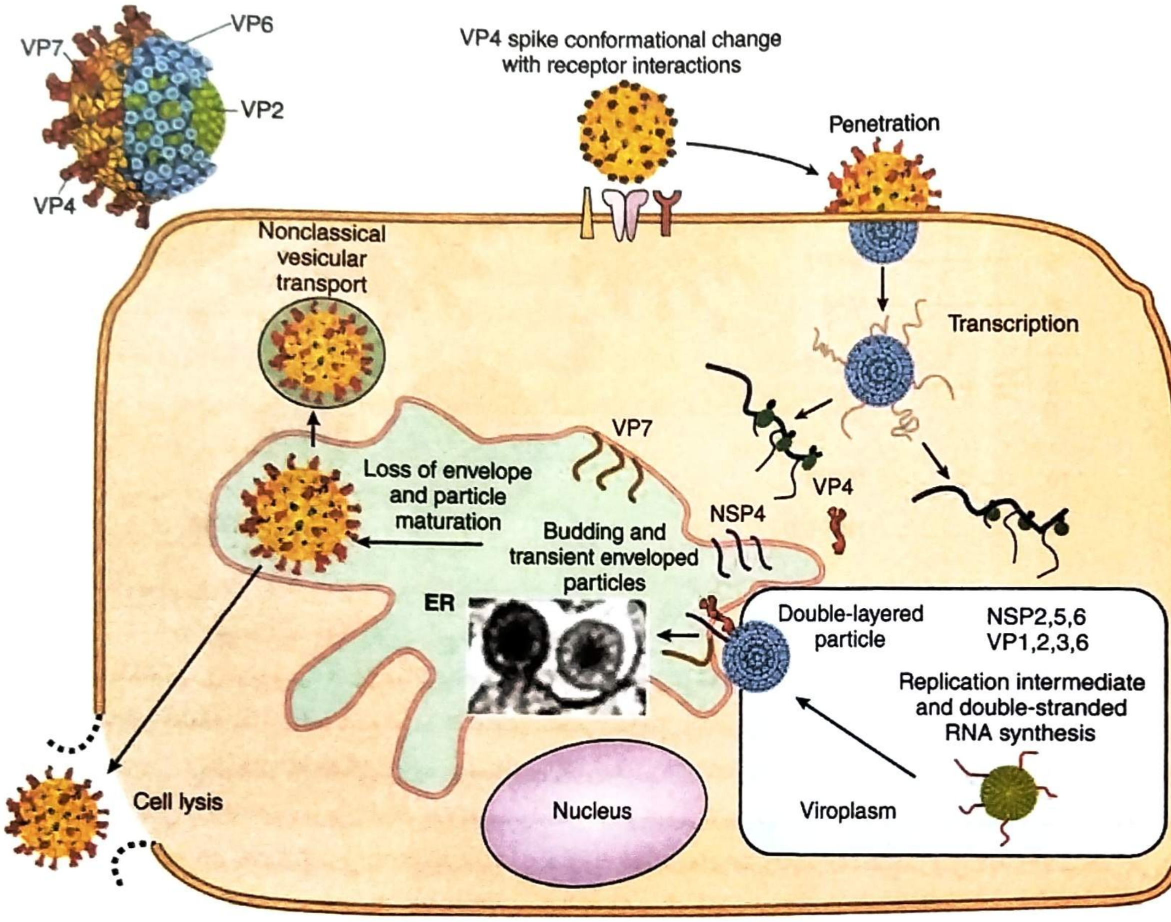


شکل ۲-۳۷. تصویر میکروسکوپ الکترونی از روتاویروس‌های انسانی که رنگ‌آمیزی منفی شده‌اند. D. ذرات دارای پوسته دولایه‌ای؛ E. کپسیدهای توخالی i. اجزاء پوسته داخلی io. قطعاتی مرکب از ذرات پوسته داخلی و خارجی؛ S. ذرات دارای پوستهٔ یک‌لایه‌ای. تصویر داخل کادر: ذرات حاوی پوسته یک لایه‌ای که بر اثر تیمار با سولفات دودسیل سدیم حاصل گردیده‌اند. خط مقیاس، ۵۰ نانومتر.

سایر گروه‌ها و سروتیپ‌های روتاویروسی تنها در حیوانات وجود دارد. سه سروتیپ مختلف از رئوویروس شناسایی شده است. برای اوربی‌ویروس‌ها حدود۱۰۰ سروتیپ مختلف و برای کولتی‌ویروس‌ها دو سروتیپ‌وجود دارند.

تکثیر رئوویروس

• ذرات رئوویروس به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلول متصل می‌شوند (شکل ۳-۳۷). در رئوویروس‌ها پروتئین اتصال سلولی یک هماگلوتینین ویروسی (پروتئین امگا-۱) است که بخش کوچکی از کپسید خارجی می‌باشد.

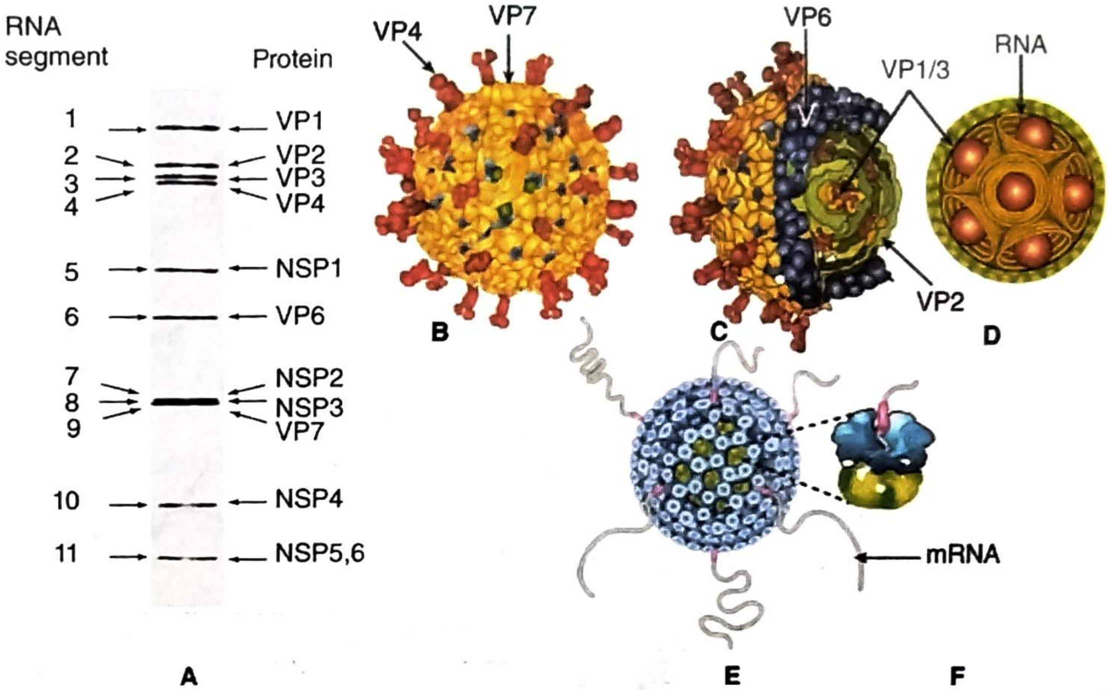


شکل ۳-۳۷. مروری بر چرخهٔ تکثیر روتاویروس، ER نشانهٔ شبکه اندوپلاسمی است.

بعد از اتصال و نفوذویروس، مرحله پوشش‌برداری ذرات ویروس در لیزوزوم‌های سیتوپلاسمی سلول صورت می‌گیرد. تنها پوشش خارجی ویروس جدا شده و RNA ترانس‌کریپتاز مرتبط با بخش مرکزی ویروس فعال می‌گردد. این آنزیم معمولاً مولکول‌های mRNA را از هر یک از قطعات زنجیر RNA دورشته‌ای که در بخش مرکزی ویروس وجود دارد رونویسی می‌کند. توالی‌های انتهایی کوتاه در هر دو انتهای قطعات RNA وجود دارد که در تمامی ایزوله‌های زیر گروه، حفاظت شده می‌باشند. این توالی‌های حفاظتِ شده ممکن است سیگنال‌های شناسایی برای ترانس‌کریپتاز ویروسی باشند. اندازهٔ مولکول‌های mRNA فعال با قطعات ژنومی مطابقت دارد. بیشتر قطعات RNA، یک پروتئین را کد می‌کنند، اما بسته‌به ویروس چند تا از قطعات RNA دو پروتئین را کد می‌کنند. بخش مرکزی رئوویروس‌ها حاوی تمام آنزیم‌های ضروری جهت همانندسازی، کلاهک‌گذاری (Capping) و خروج mRNAها از بخش مرکزی و جاگذاری ژنوم RNA دورشته‌ای در درون‌قطعات می‌باشد.

قطعات mRNA بعد از خروج از بخش مرکزی، به فرآورده‌های ژنی اولیه رونویسی می‌شوند. برخی از رونوشت‌ها حاوی کپسید شده و ذرات ویروسی ناقصی را تشکیل می‌دهند. رپلیکاز ویروس در سنتز زنجیره‌های پلاریته - منفی نقش دارد که قطعات زنجیر دورشته‌ای ژنومی را تشکیل می‌دهند. سایر گروه‌های روتاویروسی و سروتیپ‌ها تنها در حیوانات یافت می‌گردند. مکانیسم‌هایی که موجب تجمع قطعات ژنومی کامل در بخش مرکزی می‌گردند هنوز شناخته نشده‌اند. با وجود این، نوترتیبی ژنومی در سلول‌هایی که به طور همزمان با ویروس‌های مختلفی از همان زیرگروه آلوده شده‌اند، رخ می‌دهد و ذرات ویروسی حاوی قطعات RNA ژنومی از سویه مختلف والد ایجاد می‌شود. پلی‌پپتیدهای ویروسی احتمالاً خود به خود تجمع می‌یابند تا پوشش‌های داخلی و خارجی کپسید را تشکیل دهند.

رئوویروس‌ها اجسام انکلوزیونی را در سیتوپلاسم تولید می‌کنند که حاوی ذرات ویروسی می‌باشند. این کارخانه‌های



شکل ۴-۳۷. ساختمان روتاویروس. A: ژل دیاگرام ۱۱ قطعهٔ ژنوم را نشان می‌دهد. پروتئین‌های ساختاری (VP) و غیرساختاری (NSP) کد شده توسط این قطعات نشان داده شده است. B: نمایش سطحی ساختار روتاویروسی از آنالیز کرایو - الکترون میکروسکوپی. دو پروتئین لایه خارجی شامل VP4 که تشکیل زواید میخ مانندی را می‌دهد و VP7 که لایهٔ کپسیدی را تشکیل می‌دهد. C: نظریه cur-away نشان‌دهندهٔ ساختمان سه لایه‌ای ویریون است با لایه حد واسط VP6 و درونی‌ترین لایه VP2 که نشان داده شده است. آنزیم‌ها که به رونویسی آندوژن (VP1) و کلاهک‌گذاری (VP3) نیاز دارند به صورت کمپلکس‌های هترودایمر به سطح درونی لایه VP2 متصل می‌شوند. D: ساختمان پیشنهادی RNA دورشته‌ای داخل لایه VP2 در طول کمپلکس‌های آنزیم نسخه‌برداری (VP1/3) به صورت توپی نشان داده شده است. E: خروج نسخه‌ها از کانال‌ها در ۵ رأس که به طور فعال نسخه‌برداری کنندهٔ ذرات دولایه‌ای است. F: شکل مسدود شده یکی از کانال‌های خارجی.

ویروسی شباهت زیادی به ساختمان توبولی (فیلامنت‌های میکروتوبولی و حد واسط) دارند. مورفوژنز روتاویروس با جوانه‌زدن ذرات ویروسی دارای یک پوشش به درون شبکه آندوپلاسمی خشن انجام می‌گیرد. سپس در این مرحله پوشش‌های کاذب (Pseudoenvelope) ایجاد شده و سپس از آن جدا می‌شود و به ذرات ویروسی کپسید خارجی افزوده می‌شود (شکل ۳-۳۷). این مسیر غیرمعمول احتمالاً به خاطر وجود پروتئین‌های گلیکوزیله شده کپسید خارجی می‌باشد.

ویریون‌های جدید با لیزشدن سلول آزاد می‌شوند.

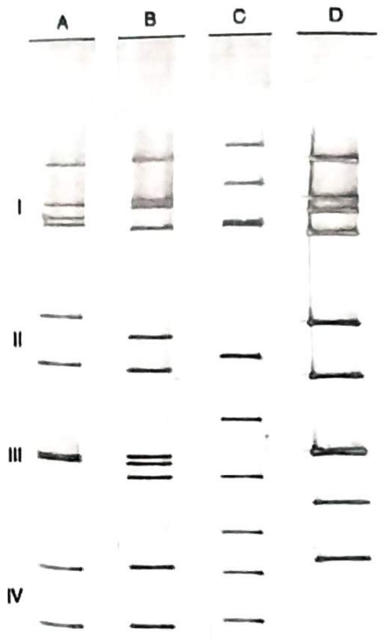
روتاویروس‌ها

روتاویروس‌ها یکی از عوامل عمده بیماری اسهال در نوزادان و بچه‌های حیوانات مانند گوساله‌ها و خوک‌ها می‌باشند. در افراد بالغ نیز عفونت با این ویروس شایع می‌باشد. در گروه روتاویروس‌ها عوامل ایجادکنندهٔ اسهال شیرخواران، اسهال گوساله‌های Nebraska، اسهال نوزاد موش و ویروس SA11 در میمون وجود دارند.

مورفولوژی و نحوه تکثیر روتاویروس‌ها مشابه رئوویروس‌ها است.

طبقه‌بندی و ویژگی‌های آنتی‌ژنی

روتاویروس‌ها را براساس اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی و ترادف داخلی موجود در پروتئین ساختاری VP6 به ۸ گونه A-H طبقه‌بندی می‌کنند. از طریق ایمونوفلورسانس، الایزا و میکروسکوپ ایمیون الکترون (IEM) شناسایی می‌شوند. گروه A روتاویروس‌ها غالب‌ترین پاتوژن‌های انسانی هستند. پروتئین‌های کپسید خارجی VP4 و VP7 حامل اپی‌توپ‌های مهم در فعالیت خنثی‌سازی می‌باشند. به نظر می‌رسد گلیکوپروتئین VP7 آنتی‌ژن غالب باشد. این آنتی‌ژن‌های اختصاصی تیپ سبب تمایز



شکل ۵-۳۷. الگوی الکتروفورزی قطعات RNA روتاویروس. RNAهای ویروس بر روی ژل پلی‌آکریل آمید ۱۰٪ الکتروفورز گردیدند و سپس با رنگ‌آمیزی نقره مشاهده شدند. گروه‌های مختلف روتاویروس و الگوهای RNA آنها نشان داده شده است: ویروس میمون گروه A (SA11) خط A. روتاویروس انسانی گروه A (خط B)، ویروس اسهال بالغین انسانی (نمونه یا خط C)، ویروس خرگوش گروه A (خط D) که الگوی کوتاه از RNA دارد. روتاویروس‌ها ۱۱ قطعه ژنومی دارند، اما گاهی ۲ یا ۳ قطعه به طور خیلی نزدیک به هم حرکت می‌کنند که جداکردن آنها از هم مشکل است.

روتاویروس‌ها از یکدیگر می‌شود که با آزمون‌های خنثی‌سازی قابل شناسایی می‌باشند. پنج سویهٔ غالب از سروتیپ‌های گونهٔ A روتاویروس (G1-G4, G9) مسئول اغلب بیماری‌های انسانی هستند. توزیع سروتیپ‌ها از نظر جغرافیایی متفاوت می‌باشد. چندین سروتیپ در میان روتاویروس‌های انسانی و حیوانی شناسایی شده‌اند. برخی از روتاویروس‌های انسانی و حیوانی سروتیپ مشترک دارند. به عنوان مثال ویروس SA11 میمون شباهت زیادی به سروتیپ ۳ انسانی دارد. در شکل ۴-۳۷ تشکیلات کدکنندهٔ ژنی که در ویژگی‌های آنتی‌ژنیکی و ساختاری پروتئین‌های روتاویروس نقش دارند نشان داده‌شده است.

بر اساس تفاوت در حرکت ۱۱ قطعه ژنومی RNA بر روی ژل پلی‌آکریل آمید مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی روتاویروس‌ها انجام شده است (شکل ۵-۳۷). از این اختلافات نمی‌توان جهت پیش‌بینی سروتیپ‌ها استفاده نمود، اما برای تمایز ویروس‌های گروه A از همدیگر استفاده می‌شود.

حساسیت حیوانات به ویروس

روتاویروس‌ها دارای میزبان‌های زیادی می‌باشند. بیشتر آنها از نوزادان حیوانات مبتلا به اسهال جدا شده‌اند. در مطالعات با استفاده از تلقیح تجربی، عفونت بین گونه‌ای مشاهده شده است، اما اینکه در طبیعت هم روی می‌دهد یا خیر مشخص نیست.روتاویروس خوکی، توله خوک‌هایی که از شیر مادر گرفته شده‌اند و توله خوک‌های نوزاد را مبتلا به عفونت می‌کند. در نوزادان خوک‌ها اغلب عفونت‌ها بدون علامت بالینی هستند که احتمالاً بیانگر حضور آنتی‌بادی‌های مادری باشد، اما عفونت‌های بدون علامت بالینی در بچه خوک‌هایی که از شیر مادر گرفته شده‌اند شایع است.

تکثیر ویروس در کشت سلولی

روتاویروس‌ها برای کشت به محیط اختصاصی نیاز دارند. چنانچه با آنزیم پروتئولیتیک مثل تریپسین روتاویروس‌های‌انسانی گروه A را تحت تأثیر قرار دهند یا مقادیر اندکی از این آنزیم به محیط کشت اضافه شود، می‌توان ویروس‌ها را کشت داد. تریپسین بر پروتئین خارجی کپسید اثر کرده و فرآیند پوشش‌برداری را تسهیل می‌کند. در کشت سلولی تعداد خیلی کمی از سویه‌های روتاویروس غیرگروه A قادر به رشد وتکثیر می‌باشند.

بیماریزایی

روتاویروس‌ها معمولاً قادر به آلوده نمودن سلول‌های اپی‌تلیال پرزدار روده کوچک می‌باشند (مخاط معده و کولون مبتلا نمی‌گردند). در سیتوپلاسم انتروسیت‌ها تکثیر می‌یابند و موجب آسیب مکانیسم‌های انتقال مواد در این سلول‌ها می‌گردند. ترشح یکی از پروتئین‌های روتاویروسی به نام NSP4 که یک انتروتوکسین ویروسی است، از طریق تحریک مسیر ترانس‌داکشن افزایش می‌یابد. سلول‌های صدمه دیده ممکن است به درون مجرای روده بریزند و مقادیر زیادی ویروس را رها کنند که در مدفوع ظاهر می‌شود (در این حالت گاهی تا 10^{12} ویروس نیز در هر گرم مدفوع مشاهده می‌شود). در افراد سالم دفع ویروس ۱۲-۲ روز ادامه دارد، اما در افراد دچار سوءتغذیه دفع ویروس طولانی‌تر است. اسهال ناشی از روتاویروس‌ها ممکن است به علت اختلال در بازجذب سدیم و گلوکز باشد،

جدول ۲-۳۷. ویروس‌های مرتبط با گاستروآنتریت حاد در انسان[1]

ویروس	اندازه (nm)	اپیدمیولوژی	اهمیت به عنوان عامل بستری‌شدن
روتاویروس‌ها			
گروه A	۸۰-۶۰	مهم‌ترین علت (ویروسی یا باکتریایی) بیماری شدید اسهالی که در کودکان و نوزادان سراسر جهان (در ماه‌های سردتر در مناطق معتدله) دیده می‌شود	بله
گروه B	۸۰-۶۰	عامل اسهال بالغین و کودکان در چین و آسیای جنوب شرقی	خیر
گروه C	۸۰-۶۰	عامل موارد تک‌گیر و گاهی اپیدمی بیماری اسهالی در کودکان	خیر
آدنوویروس روده‌ای	۹۰-۷۰	دومین عامل ویروسی بیماری اسهالی آندمیک شیرخواران و کودکان کم‌سن در سراسر دنیا	بله
کالیسی‌ویروس‌ها			
نوروویروس	۴۰-۲۷	عامل مهم موارد بیماری اسهال و استفراغ در کودکان سنین بالاتر و بالغین در خانواده‌ها، جوامع و مؤسسات که اغلب با مصرف غذا مرتبط می‌باشند.	خیر
ساپوویروس	۴۰-۲۷	در شیرخواران، کودکان کم‌سن و بزرگسالان موارد تک‌گیر وگاهی شیوع اسهال مشاهده می‌شود.	خیر
آستروویروس‌ها	۳۰-۲۸	موارد تک‌گیر و گاهی بیماری اسهالی در نوزادان، کودکان و بزرگسالان (افراد مسن) به صورت اپیدمی مشاهده می‌شود.	خیر

۱. با کمی تغییر از Kapikian Az: viral gastroenteritis. JAMA 1993; 269: 627

همچنان که سلول‌های صدمه دیده پرزدار توسط سلول‌هایی که بالغ نشده‌اند و توانایی جذب ندارند، جایگزین می‌شوند. عملکرد مجدد طبیعی روده ممکن است ۸-۳ هفته طول بکشد.

یافته‌های بالینی و تشخیص آزمایشگاهی

روتاویروس‌ها در سراسر جهان عامل مهم اسهال شیرخواران و کودکان می‌باشند، اما بندرت در بزرگسالان موجب اسهال می‌گردند (جدول ۲-۳۷). دورهٔ کمون بیماری ۳-۱ روز است. علایم مشخص بیماری شامل اسهال آبکی، تب، درد شکم و استفراغ می‌باشد که منجر به از دست دادن آب بدن می‌گردد.

کاهش شدید آب و الکترولیت‌ها چنانچه در شیرخواران و کودکان درمان نشوند، ممکن است کشنده باشد. در بیمارانی که علایم خفیف‌تری دارند، نشانه‌های بیماری ۸-۳ روز ادامه داشته و سپس بهبودی حاصل می‌شود. با وجود این ممکن است تا ۵۰ روز پس از شروع اسهال نیز ویروس دفع گردد. عفونت‌هایی که فاقد علامت بالینی هستند، با تغییرات سرمی همراه می‌باشند.

روتاویروس در کودکان مبتلا به اختلال ایمنی بیماری شدید و طولانی‌مدتی ایجاد می‌کند.

بزرگسالان نیز از طریق تماس با دیگران آلوده می‌شوند (از تغییرات سروتیپی نتیجه حاصل شده است) اما بندرت علایم بیماری را نشان می‌دهند و گاهی در مدفوع آنها ویروس مشاهده می‌شود. تماس با شیرخواران منبع معمول عفونت است. با وجود این در بزرگسالان بخصوص افرادی که در تماس نزدیک با آنها هستند، اپیدمی‌هایی از بیماری شدید در بخش سالمندان اتفاق افتاده است. روتاویروس‌های گروه B عامل مهم موارد شیوع گاستروآنتریت شدید بالغین در چین می‌باشند (جدول ۲-۳۷).

با مشاهده ویروس در مدفوع جمع‌آوری شده در اوایل بیماری و براساس افزایش تیتر آنتی‌بادی تشخیص آزمایشگاهی صورت می‌گیرد. با استفاده از آنزیم ایمونوآسی برای آنتی‌ژن (EIA) یا PCR می‌توان ویروس را در مدفوع شناسایی نمود. تست EIA حساس‌تر از IEM می‌باشد. ژنوتایپینگ اسید نوکلئیک ویروسی نمونه مدفوع با استفاده از PCR، حساس‌ترین روش شناسایی می‌باشد.

اپیدمیولوژی و ایمنی

روتاویروس‌ها در سراسر دنیا به عنوان مهم‌ترین عامل گاستروآنتریت در کودکان می‌باشند. تخمین می‌زنند که در آفریقا، آسیا و آمریکای لاتین سالانه حدود ۳ تا ۵ بیلیون کودک کمتر از ۵ سال به اسهال مبتلا می‌شوند و حدود ۱ میلیون کودک جان خود را از دست می‌دهند. در کشورهای توسعه یافته میزان ابتلاء بالا بوده، اما میزان مرگ و میر پایین می‌باشد. بیش از ۵۰ درصد موارد گاستروآنتریت حاد که منجر به بستری‌شدن کودکان در بیمارستان می‌گردد، ناشی از عفونت روتاویروس‌ها می‌باشد.

بیشتر عفونت‌های روتاویروسی معمولاً در فصل زمستان اتفاق می‌افتد. عفونت‌هایی که همراه با علایم بالینی می‌باشند، در سنین ۶ ماهگی تا ۲ سالگی شایع‌ترند و انتقال ویروس از طریق دهانی - مدفوعی صورت می‌گیرد. عفونت‌های بیمارستانی ناشی از این ویروس نیز شایع است.

روتاویروس‌ها، ویروس‌هایی همه جایی هستند. حدود ۹۰ درصد کودکان تا سن ۳ سالگی، آنتی‌بادی‌هایی علیه یک یا چند تیپ روتاویروسی دارند. در بالغین نیز میزان آنتی‌بادی‌های ضدویروسی بالاست، که بیانگر عفونت‌های بدون علامت بالینی می‌باشد. عفونت مجدد با روتاویروس شایع است. دیده شده که کودکان تا سن ۲ سالگی می‌توانند بیش از ۵ بار دچار عفونت مجدد گردند. عموماً عفونت‌های مجدد فاقد علائم بالینی می‌باشند. فاکتورهای ایمنی موضعی مانند ایمونوگلوبین A (IgA) ترشحی یا اینترفرون ممکن است در حفاظت علیه عفونت روتاویروسی مهم باشند. عفونت‌های بدون علامت در نوزادان تا قبل از ۱ ماهگی، یعنی زمانی که آنتی‌بادی‌های حفاظتی مادری به نوزاد منتقل می‌گردد، شایع است. عفونت‌های نوزادی از عفونت مجدد ممانعت نمی‌کند، اما ممکن است در هنگام عفونت مجدد از بروز بیماری شدید جلوگیری نماید.

درمان و کنترل

درمان گاستروآنتریت به صورت حمایتی بوده و شامل تأمین آب و الکترولیت‌های از دست رفته می‌باشد و در صورتی که درمان انجام نشود، ممکن است منجر به از دست‌دادن شدید آب، اسیدوز، شوک و مرگ گردد. درمان شامل جایگزینی مایعات از دست رفته و برقراری تعادل مجدد الکترولیتی از طریق وریدی یا خوراکی می‌باشد. در کشورهای توسعه یافته به دلیل استفاده از درمان‌های جایگزین‌کنندهٔ مایعات، مرگ و میر ناشی از اسهال شیرخواران شایع نمی‌باشد.

با توجه به اینکه انتقال ویروس از طریق مسیر دهانی - مدفوعی است، روش‌های مهم پیشگیری از عفونت، شامل ضدعفونی‌کردن فاضلاب و رعایت نکات بهداشتی می‌باشد.

در آمریکا در سال ۱۹۹۸ واکسن خوراکی حاوی ویروس زنده ضعیف شده (بر اساس روتاویروس میمون رزوس) برای واکسیناسیون نوزادان مجاز شناخته شد. به دلیل گزارش‌هایی از بروز عارضه انسداد روده در اثر مصرف این واکسن، استفاده از آن یک سال بعد متوقف گردید. در آمریکا در سال ۲۰۰۶ یک واکسن ۵ ظرفیتی بازترتیبی شدهٔ انسانی -گاوی مجوز دریافت نمود، در پی آن یک واکسن خوراکی تک‌ظرفیتی زنده ضعیف شده روتاویروس اسانی در سال ۲۰۰۸ تأیید شد. هر دو واکسن مؤثر و ایمن می‌باشند و در اثر هیچ یک،پیچ‌خوردگی روده رخ نمی‌دهد. مانند سایر واکسن‌های زندهٔ ضعیف شده، ایمن‌سازی افراد دچار ضعف ایمنی یا اعضای خانواده آنها باید ممانعت شود، چرا که سویه‌های واکسنی می‌توانند در این بیماران ایجاد بیماری کنند. [تولید] یک واکسن بی‌خطر و مؤثر هنوز یک آرزو برای کاهش جهانی بار بیماری روتاویروس باقی مانده است.

رئوویروس‌ها (Reoviruses)

تاکنون بیماریزایی ویروس‌های این جنس که بیشترین مطالعات و بررسی‌های بیولوژی مولکولی در مورد آنها انجام شده است در انسان شناخته نشده است.

طبقه‌بندی و خصوصیات آنتی‌ژنی

رئوویروس‌ها در سراسر دنیا پراکنده بوده و طیف میزبانی وسیعی شامل پستانداران، پرندگان و خزندگان دارند. سه تیپ مجزا اما مرتبط با هم در رئوویروس‌ها با استفاده از تست‌های خنثی‌سازی و هموآگلوتیناسیون قابل شناسایی می‌باشد. رئوویروس‌ها برای گلبول‌های قرمز گروه خونی O انسانی و گلبول‌های قرمز گاوی دارای هماگلوتینین می‌باشند.

اپیدمیولوژی

رئوویروس‌ها عامل موارد زیادی از عفونت‌های بدون علامت بالینی می‌باشند، زیرا در سرم بیشتر افراد تا سنین بزرگسالی، آنتی‌بادی‌هایی علیه این ویروس وجود دارد. در سایر گونه‌ها نیز آنتی‌بادی‌هایی علیه این ویروس وجود دارند. به هنگام شیوع بیماری تب‌دار خفیف در کودکان سالم و نوجوانان و کودکان مبتلا به اینتریت یا بیماری تنفسی ملایم و از شمپانزه‌های مبتلا به رینیت اپیدمیک هر سه تیپ این ویروس جدا شده است.

در داوطلبین انسانی مطالعات و بررسی‌های انجام شده اما نتوانسته است رابطه علت و معلولی مشخصی را بین رئوویروس‌ها و بیماری خاصی در انسان نشان دهد. در داوطلبینی که ویروس به آنها تلقیح شده است، جداسازی ویروس از مدفوع آسان‌تر از گلو و بینی می‌باشد.

بیماریزایی

رئوویروس‌ها مدل‌های مناسبی جهت مطالعه بیماریزایی عفونت‌های ویروسی در سطح مولکولی می‌باشند. برای ایجاد عفونت در موش انواع نوترکیب شناخته شده از دو نوع رئوویروس با دو فنوتیپ بیماریزایی متفاوت استفاده شده است. سپس به منظور مطالعه ارتباط ویژگی‌های خاص بیماریزایی با ژن‌ها و فرآورده‌های ژنی اختصاصی ویروسی آنالیز تفکیکی انجام شده است. خصوصیات بیماریزایی رئوویروس‌ها عمدتاً توسط پروتئین‌هایی که در لایه خارجی کپسید ویریون قرار دارند تعیین می‌شود.

اُربی‌ویروس‌ها (Orbiviruses) و کولتی‌ویروس‌ها (Coltiviruses)

اوربی‌ویروس‌ها، یک جنس از خانواده رئوویروس‌ها می‌باشند که اغلب حشرات را آلوده می‌کنند و برخی از آنها نیز توسط حشرات به مهره‌داران انتقال می‌یابند. حدود ۱۰۰ سروتیپ از آنها شناسایی شده است. در انسان هیچ یک از این ویروس‌ها، بیماری خطرناکی ایجاد نمی‌کنند، اما ممکن است تب خفیفی ایجاد نمایند. ویروس‌های خطرناک این خانواده شامل: ویروس زبان آبی در گوسفند و ویروس بیماری اسب آفریقایی می‌باشد. در بسیاری از مهره داران از جمله انسان آنتی‌بادی علیه این ویروس‌ها دیده شده است.

ژنوم این ویروس شامل زنجیر دو رشته‌ای RNA ده قطعه‌ای با اندازه کلی 18kbp می‌باشد. چرخه تکثیر این ویروس‌ها مشابه رئوویروس‌ها است. اربی‌ویروس‌ها به pH اسیدی حساس می‌باشند، اما سایر رئوویروس‌ها نسبت به pH اسیدی‌مقاوم می‌باشند.

کولتی‌ویروس‌ها گونه‌های دیگری از رئوویریده هستند. ژنوم آنها شامل ۱۲ قطعه RNA دورشته‌ای با اندازهٔ کلی حدود 29kbp می‌باشند. ویروس تب کنه‌ای کلرادو که توسط کنه‌ها منتقل می‌شود، قادر است انسان‌ها را آلوده نماید (فصل ۳۸). این ویروس‌ها در جنوب غربی ایالات متحده دیده می‌شوند و

جدول ۳-۳۷. خصوصیات مهم کالیسی‌ویروس‌ها

ویریون: بیست وجهی، قطر ۴۰-۲۷ نانومتر و فرورفتگی‌های فنجانی‌شکل در سطح کپسید دارند.

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای پلاریته - مثبت که قطعه قطعه نمی‌باشد. اندازهٔ 7/4-8/3kb و دارای پروتئین متصل شونده به ژنوم (VPg) می‌باشد.

پروتئین‌ها: از تجزیه پلی‌پروتئین پیش‌ساز اولیه پلی‌پپتیدها به وجود می‌آیند و در این ویروس‌ها کپسید فقط از یک پروتئین تشکیل شده است.

پوشش: ندارد.

تکثیر: سیتوپلاسم

خصوصیات بارز:

ویروس‌های نورواک عامل مهم گاستروآنتریت اپیدمیک غیرباکتریایی هستند. ویروس‌های انسانی قابل کشت نمی‌باشند.

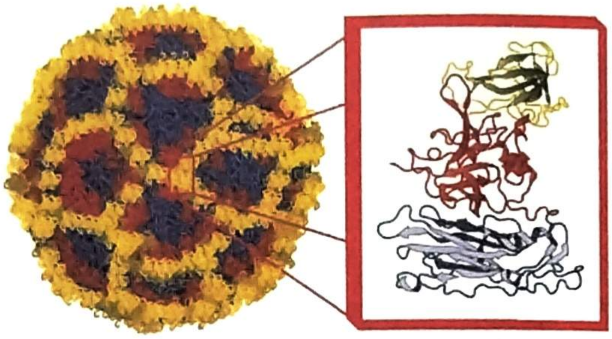
می‌توانند ایجاد تب، راش، و سندرم‌های سیستمیک در بیماران آلوده شده نمایند.

کالیسی‌ویروس‌ها (Calciviruses)

کالیسی‌ویروس‌ها علاوه بر روتاویروس‌ها و آدنوویروس‌های غیرقابل کشت در ایجاد گاستروآنتریت‌های ویروسی نقش مهمی ایفاء می‌کنند. نوروویروس‌ها مهم‌ترین اعضای این گروه می‌باشند. وروس نورواک سویهٔ پروتوتایپ گروه است.در جدول ۳-۳۷ خصوصیات کالیسی‌ویروس‌ها نشان داده‌شده است.

طبقه‌بندی و خصوصیات آنتی‌ژنی

کالیسی‌ویروس‌ها مشابه پیکورناویروس‌ها بوده اما از نظر اندازه کمی بزرگتر (به قطر ۲۷ تا ۴۰ نانومتر) هستند و دارای یک پروتئین ساختمانی مهم می‌باشند (شکل ۶-۳۷). موفولوژی کالیسی‌ویروس‌ها در زیر میکروسکوپ الکترونی مشخص و تمایز است (شکل ۷-۳۷). خانواده کالیسی‌ویریده به ۵ جنس تقسیم می‌شود: نوروویروس که شامل ویروس‌های نورواک است؛ Sapovirus که شامل ویروس‌های شبیه Sapporo است؛ Nebovirus که شامل ویروس‌های روده‌ای گاوی می‌باشند؛ Lagovirusv که شامل ویروس‌های هموراژیک خرگوش می‌باشد، Vesivirus شامل ویروس اگزانتوم وزیکولی خوک‌ها، کالیسی‌ویروس گربه و ویروس‌های حیوانات دریایی (نهنگ، وال



شکل ۶-۳۷. ساختمان کپسید ویروس نورواک با اشعه X (سمت چپ). ساختار زیرواحد کپسید در سمت راست نشان داده شده است. لومن‌های S، P1 و P2 با رنگ آبی، قرمز و زرد به ترتیب سایه‌دار شده‌اند

[فُک] و ماهی) می‌باشد. در دو جنس اول ویروس‌های بیماریزای انسانی قرار دارند که قابل کشت نیستند و دو جنس بعدی شامل سویه‌های بیماریزای حیوانی هستند که در شرایط آزمایشگاهی قادر به رشد می‌باشند. در سال ۱۹۹۵ در استرالیا ویروس بیماری خونریزی دهنده خرگوش به عنوان عامل کنترل‌کننده بیولوژیکی جهت کاهش جمعیت خرگوش‌های وحشی معرفی شد.

سروتیپ‌های کالیسی‌ویروس انسانی مشخص نشده‌اند. چند ژنوتیپ از نوروویروس‌ها شناسایی شده‌اند. سه ژنوتیپ در ارتباط با گاستروانتریت انسانی می‌باشند و با GI، GII و GIV مشخص شده‌اند. از سال ۲۰۰۱ ویروس‌های ژنوتیپ GII-4 موجب شیوع گاستروانتریت ویروسی در سرتاسر جهان شده‌اند. به نظر می‌رسد که نوروویروس‌ها در طی زمان و احتمالاً در پاسخ به ایمنی جمعیت دچار تغییرات جزئی آنتی‌ژنی (antigenic drift) شده‌اند.

رسپتورهای نوروویروس‌ها، آنتی‌ژن‌هایی بافتی - خونی هستند و بر روی مخاط اپی‌تلیال دستگاه گوارشی قرار گرفته‌اند. افراد سکرتور بوسیله ژن فوکوزیل ترانسفراز ۲ کنترل می‌شوند، افراد سکرتور منفی در مقابل عفونت ویروس نوروالک مقاوم هستند.

یافته‌های بالینی و تشخیص آزمایشگاهی

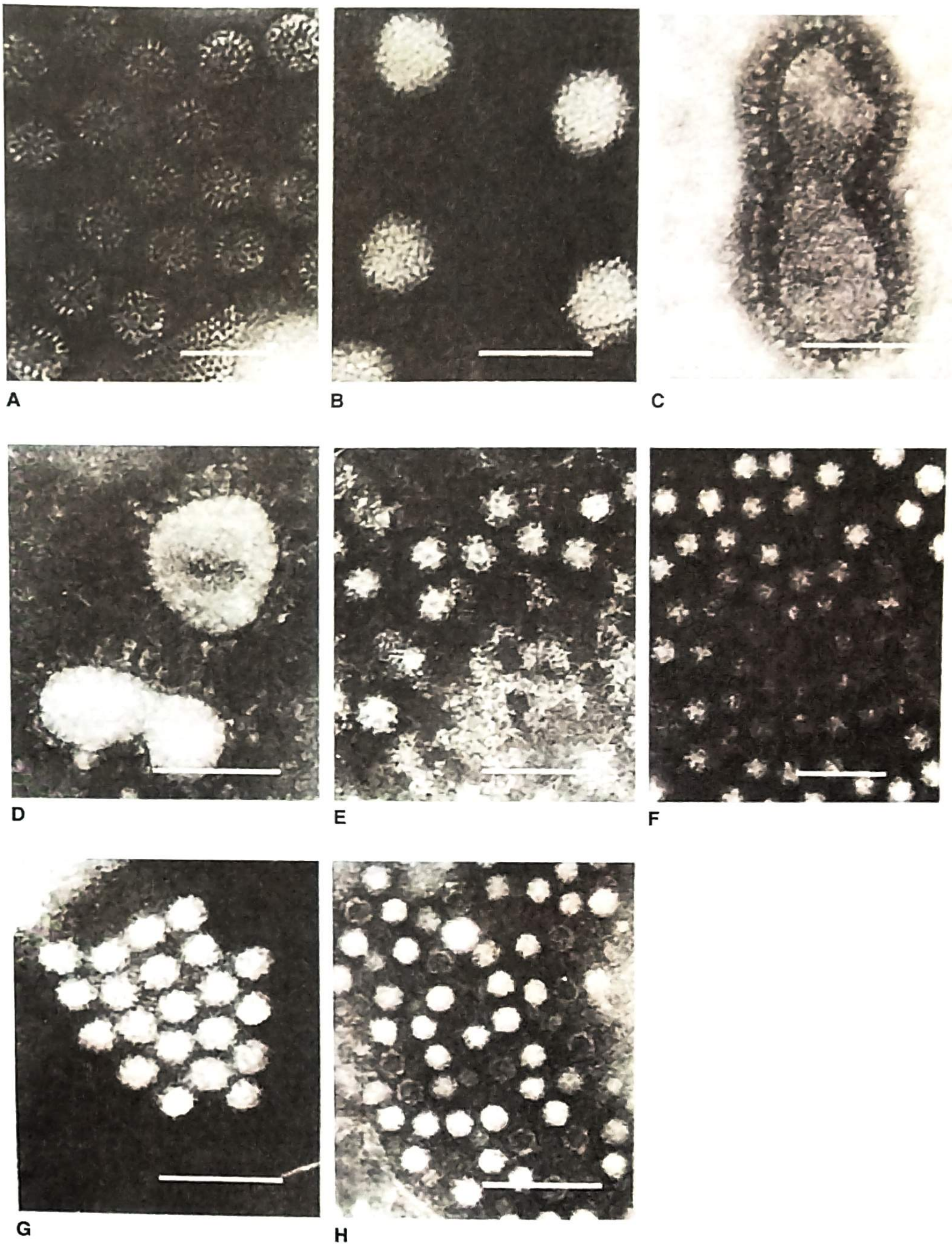
در بزرگسالان ویروس نورواک (نوروویروس) به عنوان مهم‌ترین عامل گاستروآنتریت اپیدمیک ویروسی می‌باشد (جدول ۲-۳۷). گاستروآنتریت غیرباکتریایی دارای خصوصیات زیر می‌باشد: ۱) فاقد پاتوژن‌های باکتریایی است ۲) شروع بیماری سریع و متعاقب آن بهبودی سریع صورت می‌گیرد و علایم سیستمیک تقریباً خفیف می‌باشد ۳) الگوی اپیدمیولوژیک آن همانند بیماری‌های مسری می‌باشد که بدون توجه به سن و منطقهٔ جغرافیایی خاص به سرعت همه‌گیر می‌شود. در موارد اپیدمی‌های مختلف برحسب علایم بالینی اسامی گوناگونی برای این بیماری به کار می‌رود (مانند گاستروآنتریت ویروسی اپیدمیک، اسهال ویروسی، بیماری استفراغ زمستانی).

دوره کمون گاستروآنتریت ناشی از ویروس نورواک ۴۸-۲۴ ساعت می‌باشد. بیماری به طور ناگهانی شروع شده، اما سیر بالینی آن کوتاه است و مدت ۶۰-۱۲ ساعت ادامه می‌یابد. علایم بالینی شامل اسهال، استفراغ، تب ناچیز، درد شکمی، سردرد و بی‌حالی می‌باشد. در مرحله‌ای که علایم بالینی ظاهر می‌شود، بیماری ممکن است ناتوان‌کننده باشد، اما به ندرت بیمار نیاز به بستری‌شدن دارد. عفونت‌های نورواک ویروس بیشتر از ویروس‌های شبیه ساپورو ایجاد استفراغ می‌کنند. در کودکان و سالمندان دهیدراسیون شایع‌ترین عارضه می‌باشد. دفع ویروس ممکن است به مدت یک ماه پایدار باشد. در این بیماری هیچگونه عارضهٔ پایداری گزارش نشده است.

آزمایشات داوطلبین نشان داده که ابتلا به ویروس نورواک با علایم بالینی همراه است. به هنگام بیماری، آنتی‌بادی تولید شده و از عفونت مجدد با همان ویروس و به مدت کوتاهی ممانعت می‌کند. ایمنی طولانی‌مدت با وجود آنتی‌بادی سرمی همخوانی ندارد. بعد از دو سال برخی از داوطلبان ممکن است مجدداً با همان ویروس آلوده شوند.

معمول‌ترین تکنیک جهت شناسایی کالیسی‌ویروس انسانی در نمونه‌های بالینی (مدفوع و استفراغ) و نمونه‌های محیطی (آب و غذای آلوده) آزمایش PCR معکوس می‌باشد. به خاطر تنوع ژنتیکی موجود در سویه‌ها، انتخاب پرایمر مناسب اهمیت دارد. بیش از ۱۰۰ بیلیون کپی از ژنوم ویروسی در هر گرم مدفوع در شدیدترین دوره بیماری می‌تواند وجود داشته باشد (۵-۲ روز بعد از عفونت).

در نمونه‌های مدفوع اغلب جهت شناسایی ذره ویروسی از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌شود. ویروس نورواک معمولاً در غلظت‌های کمی وجود دارد (مگر اینکه نمونه‌ها در شدیدترین دوره بیماری ویروسی جمع‌آوری شده باشند). شناسایی آن مشکل می‌باشد و باید توسط میکروسکوپ ایمیون الکترون شناسایی نمود. جهت شناسایی پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌توان از روش الایزا که براساس ذرات شبه ویروس نوترکیب انجام می‌شود، استفاده نمود و افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی‌بادی IgG در سرم مرحله حاد یا نقاهت نشان‌دهندهٔ عفونت



شکل ۷-۳۷. تصویر میکروسکوپ الکترونی ذرات ویروسی موجود در مدفوع مبتلایان به گاستروانتریت. پس از رنگ‌آمیزی منفی می‌توان این ویروس‌ها را مشاهده نمود. نام این ویروس‌ها و میزان بزرگنمایی هر یک از تصاویر به شرح زیر می‌باشد: A. روتاویروس (×۱۸۵۰۰۰)، B. آدنوویروس روده‌ای (×۲۳۴۰۰۰)، C. کورناویروس (×۲۴۹۰۰۰). D: توروویروس، کورناویروس (×۲۴۹۰۰۰). E. کالیسی‌ویروس (×۲۵۰,۰۰۰)، F. آستروویروس (×۱۹۶۰۰۰)، G. ویروس نورواک (کالیسی‌ویروس) (×۲۴۹۰۰۰). H. پاروویروس (×۲۴۹۰۰۰).

اخیر می‌باشد. با وجود این، معرف‌های ضروری در دسترس نبوده و آنتی‌ژن‌ها قادر به شناسایی پاسخ‌ها نسبت به تمامی تیپ‌های آنتی‌ژنیک ویروس نورواک نمی‌باشند.

اپیدمیولوژی و ایمنی

کالیسی‌ویروس‌های انسانی پراکندگی وسیعی در سراسر جهان دارند و در آمریکا ویروس‌های نورواک به عنوان شایع‌ترین عامل گاستروآنتریت غیرمیکروبی می‌باشند و تخمین می‌زنند که سالانه ۲۱ میلیون نفر را آلوده می‌کنند.

اپیدمی‌های این ویروس‌ها اغلب از طریق آب، غذا و صدف بروز می‌کنند. تمامی گروه‌های سنی ممکن است به این ویروس آلوده شوند. درتمامی طول سال شیوع اتفاق می‌افتد و در ماه‌های سردتر سال میزان آن بیشتر است. بیشتر موارد شیوع از طریق غذا یا از طریق فرد به فرد از طریق ذرات معلق یا استنشاق مایعات آلوده (مواد مدفوعی و استفراغی) صورت می‌گیرد. شیوع در مکان‌های بسته مثل کشتی‌های دریایی و خانه سالمندان شاخص است.

دوز عفونی پایین (حداقل ۱۰ ذره ویروسی)، پایداری نسبی در محیط و راه‌های مختلف انتقال از ویژگی‌های ویروس نورواک می‌باشد. ویروس نورواک در برابر غلظت ۱۰ppm کلر و حرارت ۶۰°C زنده مانده و در صدف‌های که بخارپز شده ممکن است زنده بماند.

برای بررسی ایمنی در شرایط آزمایشگاهی هیچ تست خنثی‌سازی (Nt) در دسترس نمی‌باشد. عفونت تجربی داوطلبین نشان داده که ۵۰ درصد بزرگسالان نسبت به این بیماری حساس می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد ویروس نورواک نسبت به آنتی‌بادی‌های روتاویروس در سنین بالاتری تولید می‌شوند.در همان اوایل کودکی آنتی‌بادی‌های روتاویروس تولیدمی‌شوند در حالی که در کشورهای در حال توسعه اکثر کودکان تا سن ۴ سالگی قادر به تولید آنتی‌بادی‌های ضد ویروس‌نورواک می‌باشند.

درمان و کنترل

درمان علامتی است. به علت دوز عفونی پایین، انتقال ویروس زیاد می‌باشد. به دلیل ماهیت عفونی مدفوع باید در مورد فضولات مراقبت‌های خاص اعمال گردد. احتمالاً شست‌وشوی دست‌ها مؤثرترین روش در جلوگیری از آلودگی و انتقال نوروویروس باشد. ضد عفونی نواحی خاک گرفته و تخت‌خواب‌ها می‌تواند انتشار ویروس را کاهش دهد. در تهیه غذا باید دقت کافی مبذول داشت، زیرا موارد زیادی از شیوع بیماری از طریق غذا اتفاق می‌افتد. تصفیه آب آشامیدنی و آب استخرهای شنا سبب کاهش شیوع ویروس نورواک می‌گردد. هیچ واکسنی برای این ویروس موجود نیست.

آستروویروس‌ها (Astroviruses)

آستروویروس‌ها قطری حدود ۳۰-۲۸ نانومتر داشته و با کالیسی ویروس‌ها شباهت دارند و در زیر میکروسکوپ الکترونی شکل متفاوتی دارند (شکل ۷F-۳۷). آنها حاوی RNA تک‌رشته‌ای پلاریته - مثبت با اندازهٔ ۶/۴-۷/۴kb می‌باشند. خانواده آستروویریده شامل ۲ جنس می‌باشد؛ تمام ویروس‌های انسانی در جنس مام آستروویروس طبقه‌بندی شده‌اند.با نوترالیزاسیون و ایمیون الکترون میکروسکوپ حداقل۸ سروتیپ انسانی شناسایی شده است.

آستروویروس‌ها از طریق مدفوعی - دهانی و از طریق آب یا غذای آلوده، تماس شخص به شخص و یا سطوح آلوده انتشار می‌یابند. در شیرخواران و کودکان، سالمندان در آسایشگاه‌ها و افراد دچار نقص ایمنی این ویروس‌ها قادر به ایجاد بیماری می‌باشند. (جدول ۲-۳۷). در میزبان‌هایی که نقص ایمنی دارند ممکن است این ویروس‌ها به مدت‌های طولانی دفع شوند.

آستروویروس‌های حیوانی در طیفی از پستانداران و پرندگان مشاهده شده است و اخیراً در چندین گونه خفاش شناسایی‌شده است. آزمون‌های بالینی برای آستروویروس‌ها به طور معمول انجام نمی‌گردند، ولی تشخیص می‌تواند به وسیلهٔ روش‌های میکروسکوپ الکترونی، آنتی‌ژن یا RT-PCR انجام پذیرد.

خلاصه فصل

- رئوویروس‌ها و روتاویروس‌ها. ویروس‌هایی فاقد پوشش بوده و ژنوم آنها به صورت RNA ۲ رشته‌ای و قطعه قطعه می‌باشد.
- رئوویروس‌ها به عنوان عامل ایجاد بیماری در انسان شناخته نمی‌شوند ولی به عنوان مدل برای مطالعات مولکولی بیماری‌زایی از اهمیت برخوردار می‌باشند.
- روتاویروس‌ها مهم‌ترین عامل ایجاد بیماری اسهال در نوزادان و کودکان در سرتاسر جهان می‌باشند.
- نوترتیبی ژنتیکی به سهولت در روتاویروس‌ها ایجادمی‌گردد.

- کالیسی‌ویروس‌ها، ویروس‌هایی کوچک و فاقد پوشش می‌باشند و ژنوم آنها به صورت RNA تک رشته‌ای است که قطعه قطعه نمی‌باشد.
- نوروویروس‌ها که جنسی از کالیسی‌ویروس‌ها می‌باشند عامل عمدهٔ گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریایی در سرتاسر جهان هستند.
- روتاویروس‌ها و نوروویروس‌ها اساساً توسط انتشار مدفوعی - دهانی منتقل می‌شوند. شیوع نوروویروس‌ها از طریق غذا یا آب صورت می‌گیرد.
- واکسن زنده ضعیف شده به صورت خوراکی برای روتاویروس‌ها موجود است و ایمن و مؤثر می‌باشد ولی برای نوروویروس‌ها واکسنی وجود ندارد.

سؤالات مروری

۱ - مرد ۳۶ ساله‌ای غذای صدف خام مصرف نموده و ۲۴ ساعت بعد بیمار شده و علایمی شامل استفراغ، اسهال و سردرد تظاهر کرده. شایع‌ترین علت گاستروآنتریت او کدام است؟

(A) آستروویروس (B) ویروس هپاتیت A
(C) ویروس نورواک (D) روتاویروس گروه A
(E) اکوویروس

۲ - این ویروس مهم‌ترین علت گاستروآنتریت شیرخواران و کودکان خردسال بوده و عفونت‌هایی ایجاد می‌کند که اغلب شدید بوده و ممکن است به ویژه در شیرخواران علل مرگ و میر باشد؟

(A) اکوویروس (B) ویروس نورواک
(C) روتاویروس گروه A (D) اربی‌ویروس
(E) پاروویروس

۳ - ۲۴ ساعت پس از جشن ملاقات خانوادگی در یک اردوگاه جنگلی تابستانه شیوعی از گاستروانتریت اپیدمیک اتفاق افتاد. برخی از والدین نیز بیمار شدند. نمونه‌هایی که دو هفته بعد از منبع آب اردوگاه که یک چاه بود گرفته شد، طی بررسی‌های انجام شده فاقد کلی‌فرم مدفوعی بودند. منبع احتمالی شیوع بیماری از کجا بوده است؟

(A) پشه‌ها و کک‌هایی که در منطقه به میزان زیادی حضور داشتند.
(B) غذای آلوده که در مهمانی استفاده گردید.
(C) جریان آب مجاوری که جهت ماهیگیری استفاده می‌شد.
(D) یکی از والدین ملاقات کننده که دچار پنومونی بود.
(E) استخر شنا

۴ - ویروس عامل گاستروآنتریت، حاوی ژنوم RNA دو رشته‌ای قطعه‌قطعه و کپسید دو لایه‌ای می‌باشد. این ویروس در کدام خانواده ویروسی قرار می‌گیرد؟

(A) آدنوویریده (B) آستروویریده
(C) کالیسی‌ویریده
(D) رئوویریده (E) کوروناویریده

۵ - روتاویروس و ویروس نورواک از همدیگر متمایز می‌باشند، با وجود این، کدام یک از ویژگی‌های زیر را به صورت مشترک دارند؟

(A) روش انتقال مدفوعی - دهانی می‌باشد.
(B) عمدتاً موجب بیماری در شیرخواران و کودکان خردسال می‌گردند.
(C) در کودکان خردسال معمولاً بیماری خفیفی ایجاد می‌کنند.
(D) الگوهای عفونت هیچ‌گونه تغییرات فصلی نشان نمی‌دهند.
(E) ژنوم RNA دورشته‌ای دارند.

۶ - به دلیل اینکه عفونت‌های ویروسی می‌توانند خطرناک باشند، استفاده از واکسن مفید می‌باشد. در خصوص واکسن روتاویروس کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح می‌باشد؟

(A) در ایالات متحده آمریکا واکسن کشته شدهٔ روتاویروسی گروه A استفاده گردید.
(B) تولید واکسن زنده ضعیف شده به دلیل گزارش‌هایی مبنی بر انسداد روده متوقف گردید.
(C) به دلیل تغییرات سریع آنتی‌ژنیکی که در ویروس ایجاد می‌شود تهیه واکسن مشکل می‌باشد.
(D) داروهای ضد ویروسی موجود نیاز به تولید واکسن را برطرف کرده‌اند.
(E) به دلیل اینکه ویروس در کشت سلولی قابل رشد نمی‌باشد تهیه واکسن مشکل است.

۷ - روتاویروس‌ها و آستروویروس‌ها، برخی خصوصیات مشترک دارند. کدام‌یک از موارد زیر مشترک نمی‌باشد؟

(A) داشتن چند سروتیپ
(B) ایجاد گاستروانتریت در نوزادان و کودکان
(C) ایجاد گاستروانتریت در بیماران مسن بستری در بیمارستان
(D) داشتن واکسن زنده
(E) راه انتقال دهانی - مدفوعی

۸ - مرد ۲۰ ساله‌ای همراه با سایر دانشجویان دانشگاه‌شان به مدت ۳ هفته به ایتالیا سفر کرده بوده است. یک روز این فرد به‌طور

ناگهانی بیمار شده و تهوع و استفراغ در وی ایجاد می‌گردد. ۵ ساعت بعد کرامپ‌های شکمی و اسهال آبکی ایجاد می‌گردد. ولی در وی تب وجود ندارد. کدامیک از ویروس‌های زیر محتمل‌ترین عامل بیماری این مرد است؟

(A) کالیسی‌ویروس (Calicivirus)

(B) روتاویروس (Rotavirus)

(C) رئوویروس (Reovirus)

(D) آدنوویروس (Adenovirus)

(E) آستروویروس (Astrovirus)

۹ - کدامیک از عبارات زیر در مورد گاستروانتریت روتاویروسی اشتباه می‌باشد؟

(A) بیشتر از ۶۰۰,۰۰۰ مورد مرگی که در سرتاسر جهان بر اثر این بیماری اتفاق می‌افتد به علت از دست رفتن آب بدن می‌باشد.

(B) بیشتر موارد بیماری در شیرخواران و کودکان ایجاد می‌شود.

(C) اساساً عامل عفونی معده را عفونی می‌نماید.

(D) بیماری توسط مسیر مدفوعی - دهانی انتقال می‌یابد.

۱۰- از بیماری ویروس نوروواک توسط تمامی موارد زیر می‌توان جلوگیری نمود بجز :

(A) توسط اجتناب از خوردن میوه‌های خام

(B) توسط واکسن زندهٔ نوترتیب

(C) توسط شست‌وشوی دقیق دست‌ها

(D) توسط اجتناب از مصرف آب منطقهٔ آلوده

(E) توسط اجتناب از خوردن صدف‌های خام

۱۱- کدامیک از عبارات زیر در مورد نوروویروس‌ها اشتباه‌است؟

(A) نوروویروس‌ها عامل تقریباً نیمی از موارد گاستروانتریت ویروسی در ایالات متحده می‌باشند.

(B) می‌توانند عامل ایجاد گاستروانتریت اپیدمیک باشند.

(C) عموماً بیماری‌ای ایجاد می‌کنند که ۲-۱ هفته طول می‌کشد.

(D) ویروس‌های مشابه در میان حیوانات دریایی شایع می‌باشند.

(E) به‌طور شاخص در کودکان و بالغین و یا نوزادان ایجاد بیماری می‌نماید.

۱۲- تمام عبارات زیر در مورد روتاویروس‌ها صحیح است بجز:

(A) واکسن روتاویروس حاوی RNA پلیمراز نوترکیب است که به عنوان ایمونوژن می‌باشد.

(B) روتاویروس‌ها عامل اصلی ایجاد اسهال در کودکان می‌باشند.

(C) اساساً روتاویروس‌ها از طریق مسیر مدفوعی - دهانی انتقال می‌یابند.

(D) روتاویروس‌ها به خانوادهٔ رئوویروس‌ها تعلق دارند و ژنوم آنها RNA دو رشته‌ای قطعه قطعه شده است.

پاسخ‌ها

۱- C	۲- C	۳- B	۴- D	۵- A
۶- B	۷- D	۸- A	۹- D	۱۰- B
۱۱- C	۱۲- A			

فصل

۳۸ بیماری‌های ویروسی که توسط بندپایان و جوندگان منتقل می‌شوند

ویروس‌های منتقله توسط بندپایان (آربوویروس‌ها) و ویروس‌های منتقله توسط جوندگان (روبوویروس‌ها) گروه‌های ویروسی دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متنوعی می‌باشند و در خانواده‌های ویروسی متعددی طبقه‌بندی می‌شوند.

آربوویروس‌ها و ویروس‌های منتقل شونده توسط جوندگان در خانواده‌های آرناویریده، بونیاویریده، فلاوی‌ویریده رئوویریده و توگاویریده طبقه‌بندی می‌گردند. ویروس‌های تب هموراژیک آفریقایی در خانوادهٔ فیلوویریده طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱–۳۸، شکل ۱–۳۸). تعدادی از بیماری‌هایی که در اینجا شرح داده شده است بیماری‌های عفونی اورژانسی می‌باشند (جدول ۲۹ مراجعه شود).

آربوویروس‌ها گروهی از عوامل عفونی هستند که قادر به انتقال از یک میزبان مهره‌دار به میزبان مهره دار دیگر توسط بندپایان خون‌خوار می‌باشند. از طریق مکیدن خون مهره‌داری که در مرحله ویرمی است حشره در تمام طول عمر خود آلوده و عفونی می‌ماند. این ویروس‌ها بدون آسیب جدی در بافت‌های بندپا تکثیر می‌یابند. در طبیعت برخی از آربوویروس‌ها از طریق تخم بندپا به نسل بعدی انتقال می‌یابند.

بیماری‌های عمده آربوویروسی در سراسر جهان شامل تب زرد، دانگ، آنسفالیت B ژاپنی، آنسفالیت سنت‌لوئیس، آنسفالیت اسبی غربی، آنسفالیت اسبی شرقی، آنسفالیت منتقل‌شونده از راه کنه، تب نیل غربی و تب پشه خاکی می‌باشند. در آمریکا مهم‌ترین عفونت‌های آربوویروسی شامل آنسفالیت اسبی غربی، آنسفالیت اسبی شرقی، تب نیل غربی، آنسفالیت سنت لوئیس و آنسفالیت Lacrosse می‌باشند.

بیماری‌های ویروسی که توسط جوندگان در طبیعت منتقل می‌شوند بدون دخالت بندپا از طریق انتقال درون گونه‌ای یا بین گونه‌ای از یک جونده به جوندهٔ دیگر منتقل می‌شوند. معمولاً عفونت با این ویروس‌ها به صورت پایدار باقی می‌ماند. از طرق متعددی مانند تماس با مایعات یا ترشحات بدن انتقال این ویروس صورت می‌گیرد.

بیماری‌های مهم ویروسی منتقله توسط جوندگان شامل: عفونت‌های هانتاویروس، تب لاسا و تب‌های خونریزی دهنده آمریکای جنوبی می‌باشند. مهم‌ترین بیماری‌هایی که توسط جوندگان در آمریکا منتقل می‌شوند شامل سندرم ریوی هانتاویروس و تب کنه‌ای کلرادو می‌باشند. در این فصل در مورد تب‌های خونریزی دهنده آفریقایی (ماربورگ و ابولا) نیز اشاره شده است. میزبان‌های مخزن و ناقلین آنها هنوز شناسایی نشده است.

عفونت‌های آربوویروس انسانی

در میان آربوویروس‌ها حدود چند صد آربوویروس قادر به آلوده کردن انسان می‌باشند. ویروس‌هایی که انسان را آلوده می‌کنند، بین انسان و حیوان مشترک هستند (زئونوز) و انسان‌ها به عنوان میزبان‌های تصادفی بدون دخالت در چرخهٔ بقاء یا انتقال ویروس به این بیماری مبتلا می‌شوند؛ تب زرد شهری و دانگ از این موارد مستثنی می‌باشند. در انتقال ویروس، برخی از چرخه‌های طبیعی ساده می‌باشند که در آنها یک میزبان مهره‌دار غیرانسانی (پستاندار یا پرنده) با گونه‌هایی از پشه یا کنه (مانند تب زرد جنگلی، تب کنه‌ای کلرادو) نقش دارند. با وجود این، بیشتر چرخه‌های انتقال ویروسی کاملاً پیچیده است. به عنوان مثال پس از مصرف شیر نجوشیده گاوها یا بزهای آلوده برخی از موارد مننژیت و آنسفالیت دو مرحله‌ای اروپای مرکزی ایجاد می‌شود که در چراگاه‌ها مورد حمله کنه‌ها قرار گرفته‌اند و در این مزارع چرخه انتقال کنه – جونده وجود داشته است.

نامگذاری این ویروس‌ها برحسب بیماری (دانگ، تب زرد) یا ناحیهٔ جغرافیایی که اولین بار ایزوله شده‌اند (آنسفالیت

جدول ۱-۳۸. طبقه‌بندی و خواص برخی از ویروس منتقله توسط بندپایان و جوندگان

طبقه‌بندی	اعضای مهم آربوویروس و ویروس‌های منتقل شونده توسط جوندگان	خصوصیات ویروس
آرناویریده		
جنس آرناویروس	جهان جدید: ویروس‌های Junin، Guanarito، Chapare، Lassa، Machupo و Sabia و ویروس‌های Whitewater Arroya جهان قدیم: ویروس‌های کوریومننژیت لنفوسیتی، لاسا و Lujo. منتقله توسط جوندگان	کروی به قطر ۳۰۰-۵۰ نانومتر (میانگین ۱۳۰-۱۱۰ نانومتر). ژنوم RNA تک‌رشته‌ای دوقطعه‌ای به صورت پلاریته - منفی و ambisense با اندازه کلی ۱۴-۱۰ کیلوباز می‌باشد. ویریون یک ترانس‌کریپتاز و ۴ پلی‌پپتید مهم دارد. حاوی پوشش است. تکثیر در سیتوپلاسم انجام می‌شود. اسمبلی ذرات ویروس: ذرات ویروسی حاوی اجسام شبه ریبوزومی هستند و با جوانه‌زدن از غشاء سیتوپلاسمی خارج می‌گردند.
بونیاویریده		
جنس		
اورتوبونیاویروس	ویروس‌های آنوفل A و B، بونیامورا (Bunyamwera)، آنسفالیت کالیفرنیا، ویروس Simbu، Lacross، Guama (اوروپوش) و ویروس‌های Turlock. توسط بندپایان منتقل می‌گردند.	کروی، به قطر ۱۲۰-۸۰ نانومتر، ژنوم آن RNA تک‌رشته‌ای سه قطعه‌ای به صورت ambisense یا پلاریته - منفی و به اندازه کلی ۱۹kb-۱۱ می‌باشد. ویریون حاوی یک ترانس‌کریپتاز و ۴ پلی‌پپتید مهم می‌باشد. پوشش دارد. تکثیر ویریون درون سیتوپلاسمی است. اسمبلی با جوانه‌زدن از غشاهای صاف سیستم گلژی صورت می‌گیرد.
هانتاویروس	ویروس هانتان (تب هموراژیک کره‌ای)، ویروس سئول (تب هموراژیک با سندرم کلیوی)، ویروس Sin Nombre (سندرم ریوی هنتاویروس)، توسط جوندگان منتقل می‌شوند.	
نایروویروس	ویروس تب هموراژیک کریمه کنگو، بیماری گوسفندی نایروبی، ویروس Sakhalin که انتقال آنها توسط بندپایان (کنه) صورت می‌گیرد.	
فلبوویروس	ویروس Heartland، ویروس LoneStar، ویروس‌های تب پشه خاکی (فلبوتوموس)، ویروس تب دره ریفت، ویروس‌های Uukuniemi و ویروس سندرم ترومبوسیتوپنی با تب شدید (SFTSV). توسط بندپایان (پشه، پشه خاکی و کنه) منتقل می‌شوند.	
فیلوویریده		
جنس ماربورگ ویروس	ویروس‌های ماربورگ	به شکل رشته‌ای دراز به قطر ۸۰ نانومتر و طول متغیر (بیش از ۱۰ هزار نانومتر) و با طول متوسط حدود ۱۰۰۰ نانومتر، ژنوم RNA تک‌رشته‌ای قطعه نشده، با اندازهٔ ۱۹kb و پلاریته - منفی، دارای ۷ پلی‌پپتید و پوشش می‌باشد. تکثیر درون سیتوپلاسمی است. اسمبلی ذرات ویروس با جوانه‌زدن از غشاء سیتوپلاسمی می‌باشد.
جنس ابولا ویروس	ویروس‌های ابولا	
فلاوی‌ویریده		
جنس فلاوی‌ویروس	ویروس‌های آنسفالیت برزیلی (ویروس Rocio)، دانگ، آنسفالیت B ژاپنی، ویروس بیماری جنگلی کیاسانور، ویروس بیماری لوپینگ، ویروس آنسفالیت درهٔ موری، ویروس تب هموراژیک Omsk، ویروس پوآسان، ویروس آنسفالیت سنت‌لوئیس، ویروس تب نیل غربی و ویروس تب زرد. توسط بندپایان (پشه‌ها و کنه‌ها) منتقل می‌گردند.	کروی با قطر ۶۰-۴۰ نانومتر می‌باشد. ژنوم RNA تک‌رشته‌ای و پلاریته - مثبت با اندازهٔ کلی ۱۱kb و حاوی پوشش می‌باشد. دارای ۳ پلی‌پپتید ساختمانی مهم می‌باشد که دو تا از آنها گلیکوزیله می‌باشند. تکثیر ویروس سیتوپلاسمی و در شبکه آندوپلاسمی اسمبلی (تجمع) ذرات ویروسی صورت می‌گیرد. تمامی این ویروس‌ها دارای تشابه سرولوژی می‌باشند.

(ادامه) جدول ۱–۳۸. طبقه‌بندی و خواص برخی از ویروس منتقله توسط بندپایان و جوندگان

طبقه‌بندی	اعضای مهم آربوویروس و ویروس‌های منتقل شونده توسط جوندگان	خصوصیات ویروس
رئوویریده		
جنس کولتی‌ویروس	ویروس تب کنه‌ای کلرادو، توسط بندپایان (کنه‌ها، پشه‌ها) منتقل می‌گردد.	کروی به قطر ۸۰–۶۰ نانومتر می‌باشد. ژنوم ویروس RNA دورشته‌ای و حاوی ۱۲–۱۰ قطعه و خطی با اندازه کلی ۲۷kbp–۱۶ می‌باشد. فاقد پوشش بوده و ۱۲–۱۰ پلی‌پپتید ساختمانی دارد. در سیتوپلاسم تکثیر و اسمبلی ذرات ویروسی انجام می‌گیرد (فصل ۳۷ را ببینید).
اوربی‌ویروس	ویروس بیماری اسب‌های آفریقایی و ویروس زبان آبی. توسط بندپایان (پشه‌ها) منتقل می‌شوند.	
توگاویریده		
جنس آلفاویروس	ویروس‌های Chikungunya، آنسفالیت اسبی شرقی، غربی، و ونزوئلایی، Mayaro، O'Nyong-nyong، Ross River، جنگل Semliki، Sindbis، ویروس‌های آنسفالیت ونزوئلایی و آنسفالیت اسبی شرقی. توسط بندپایان منتقل می‌گردند (پشه).	ویروس‌های کروی با قطر ۷۰ نانومتر بوده و نوکلئوکپسید حاوی ۴۲ کپسومر است. ژنوم آن RNA تک‌رشته‌ای پلاریته + مثبت با اندازه کلی ۱۲kb–۱۱ می‌باشد. دارای پوشش می‌باشند. سه یا چهار پلی‌پپتید ساختمانی مهم دارند که دو تا از آنها گلیکوزیله هستند. در سیتوپلاسم تکثیر ویروس انجام می‌شود. با جوانه‌زدن از غشاء سلولی خارج می‌گردند. تمامی این ویروس‌ها تشابه سرولوژی دارند.

سنت‌لوئیس یا تب نیل شرقی) صورت می‌گیرد. در تمامی مناطق معتدله و گرمسیری آربوویروس‌ها مشاهده می‌شوند، اما در نواحی گرمسیری به دلیل ازدیاد حشرات و حیوانات شایع‌تر می‌باشند.

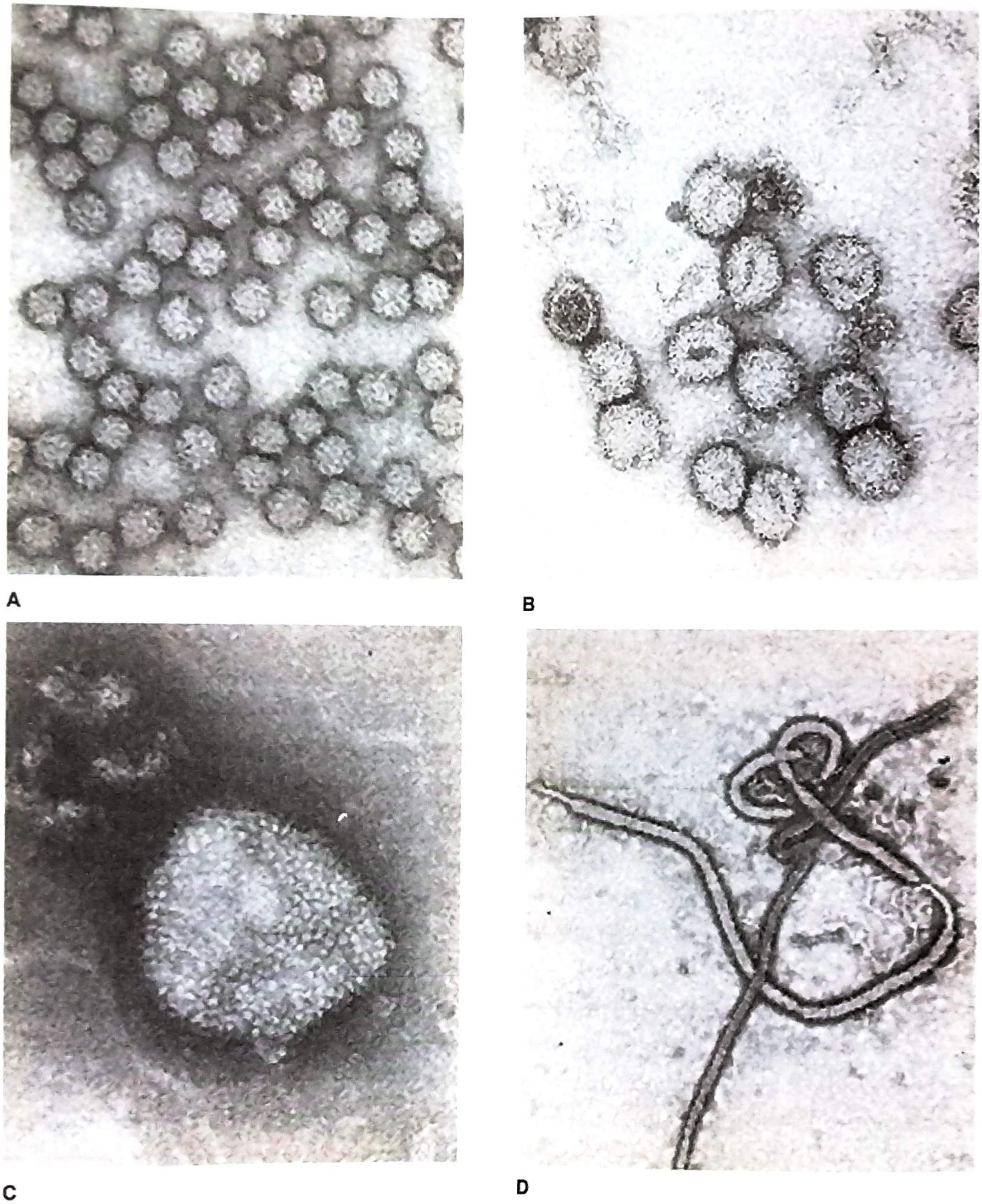
بیماری‌های ناشی از آربوویروس‌ها را در سه گروه از سندرم‌های بالینی می‌توان قرار داد: ۱) تب غیراختصاصی و نامشخص با یا بدون بثورات پوستی ماکولوپاپولار که معمولاً خوش‌خیم می‌باشد. ۲) آنسفالیت که با مرگ و میر بالایی همراه است ۳) تب‌های هموراژیک که اغلب شدید و کشنده می‌باشند. این نوع طبقه‌بندی تا حدودی قراردادی است و بسیاری از آربوویروس‌ها (مانند ویروس بیماری دانگ) ممکن است با بیش از یک سندرم بالینی مرتبط باشند.

میزان تکثیر ویروس و محل بارز لوکالیزه‌شدن آن در بافت‌ها نوع سندرم بالینی را تعیین می‌کند. بنابراین برخی از آربوویروس‌ها می‌توانند بیماری با تب مختصر را در برخی بیماران ایجاد کنند و آنسفالیت یا یک اختلال خونریزی‌دهنده را در بقیه ایجاد نمایند. زیکاویروس می‌تواند به میزان قابل توجهی از جفت عبور کرده و بافت جنینی را آلوده نماید، از این رو این ویروس به عنوان عامل اصلی نقص تولد در مناطقی که انتقال رخ می‌دهد برشمرده شده است.

در مناطق جغرافیایی خاص و توسط ناقلین مشخصی عفونت‌های ناشی از آربوویروس اتفاق می‌افتد (شکل ۲–۳۸).در هر قاره‌ای الگوی خاص آربوویروسی وجود دارد و نامگذاری آنها معمولاً منطقهٔ جغرافیایی را نشان می‌دهد. مانند آنسفالیت اسبی ونزوئلایی، آنسفالیت B ژاپنی و آنسفالیت دره موری (استرالیا). بسیاری از آنسفالیت‌ها ناشی از عفونت‌های آربوویروسی و فلاوی‌ویروسی می‌باشند که از طریق پشه خاکی انتقال می‌یابند، با وجود این گروه بیماری‌های آنسفالیت کالیفرنیا توسط بونیاویروس‌ها ایجاد می‌شوند. آنسفالیت کالیفرنیا ایجاد می‌شود. برحسب میزبان‌ها و ناقلین ممکن است دریک قاره انتشار متفاوتی در یک سال خاص وجود داشته باشد. همچنین ممکن است تغییر اساسی در انتشار ویروس به مناطق جدید دارای شرایط مجاز جهت انتقال‌های بیشتر دیده شود، همان‌گونه که این امر توسط عرضهٔ ویروس‌های نیل غربی[1]، چیکونگونیا، و زیکا از قاره کهن به قاره‌های جدید جهان اثبات گردید.

در ایالت متحدهٔ آمریکا آربوویروس‌های متعددی با عفونت‌های مشخص انسانی مرتبط می‌باشند (جدول ۲–۳۸). تعداد موارد بیماری از سالی به سال دیگر متفاوت است.

1- West Nile



شکل ۱-۳۸. عکس میکروسکوپ الکترونی از ویروس‌های منتقله توسط جوندگان و آربوویروس‌های مشخص. A. آلفاویروس، ویروس جنگلی Semliki (توگاویریده). B. نمایی از یک عضو بونیاویریده، ویروس Uukuniemi. C. آرناویروس، ویروس Tacaribe (آرناویریده). D. ویروس ابولا (فیلوویریده).

آنسفالیت توگاویروس و فلاوی‌ویروس

طبقه‌بندی و خصوصیات توگاویروس‌ها و فلاوی‌ویروس‌ها

در خانواده توگاویریده جنس آلفاویروس شامل حدود ۳۰ ویروس با قطر ۷۰ نانومتر می‌باشد که ژنوم RNAتک‌رشته‌ای پلاریته مثبت دارند (مراجعه به جدول ۱–۳۸). پوشش ذرات ویروسی دو گلیکوپروتئین دارد (مراجعه به شکل ۱–۳۸). اغلب در پشه‌ها، عفونت پایدار ایجاد می‌کنند و توسط پشه‌ها وسایر حشرات خونخوار بین مهره‌داران انتقال می‌یابند. این ویروس‌ها در تمام نقاط دنیا وجود داشته و گسترش جهانی دارند. تمامی آلفاویروس‌ها از نظر آنتی‌ژنی مشابه می‌باشند.این ویروس‌ها توسط pH اسیدی، حرارت، حلال‌های چربی‌و دترجنت‌ها، سفیدکننده‌ها، فنل، الکل ۷۰ درصد وفرمالدئید فعالیت خود را از دست می‌دهند. بیشتر این‌ویروس‌ها فعالیت هماگلوتیناسیون دارند. ویروس سرخجه‌در جنس دیگری قرار گرفته و توسط حشره منتقل نمی‌شودو در گروه آربوویروس قرار نمی‌گیرد (فصل ۴۰ مراجعه شود).

آربوویروس‌هایی که در جنس فلاوی‌ویروس قرار دارند جزء خانواده فلاوی‌ویریده می‌باشند. در ابتدا فلاوی‌ویروس‌ها در خانوادهٔ توگاویروس قرار داشته و به آنها «آربوویروس‌های گروه B» اطلاق می‌شد اما به علت وجود تفاوت‌هایی درسازماندهی ژنوم ویروسی در خانواده‌ای مجزا جا داده شدند. فلاوی‌ویریده شامل ۷۰ ویروس با قطر ۶۰–۴۰ نانومتر می‌باشد که RNA تک‌رشته‌ای و پلاریته – مثبت دارند. در پوشش ویروس دو گلیکوپروتئین وجود دارد. برخی فلاوی‌ویروس‌ها توسط پشه‌ها و کنه‌ها بین مهره‌داران انتقال می‌یابند. با وجود این برخی عوامل در بین جوندگان یا خفاش‌ها که هیچ حشرهٔ ناقلی شناخته نشده است منتقل می‌شوند. برخی از این ویروس‌ها در سطح جهان پراکنده‌اند. از نظر آنتی‌ژنی تمام فلاوی‌ویروس‌ها شبیه هم می‌باشند. فلاوی‌ویروس‌ها توسط عواملی که آلفاویروس‌ها را غیرفعال می‌کنند، فعالیت خود را از دست می‌دهند فعالیت هماگلوتیناسیون ممکن است در برخی از آنها مشاهده شود. ویروس هپاتیت C در جنس جداگانه‌ای طبقه‌بندی شده و هیچ حشره ناقلی ندارد و در گروه آربوویروس‌ها قرار نمی‌گیرند(فصل ۳۵ مراجعه شود).

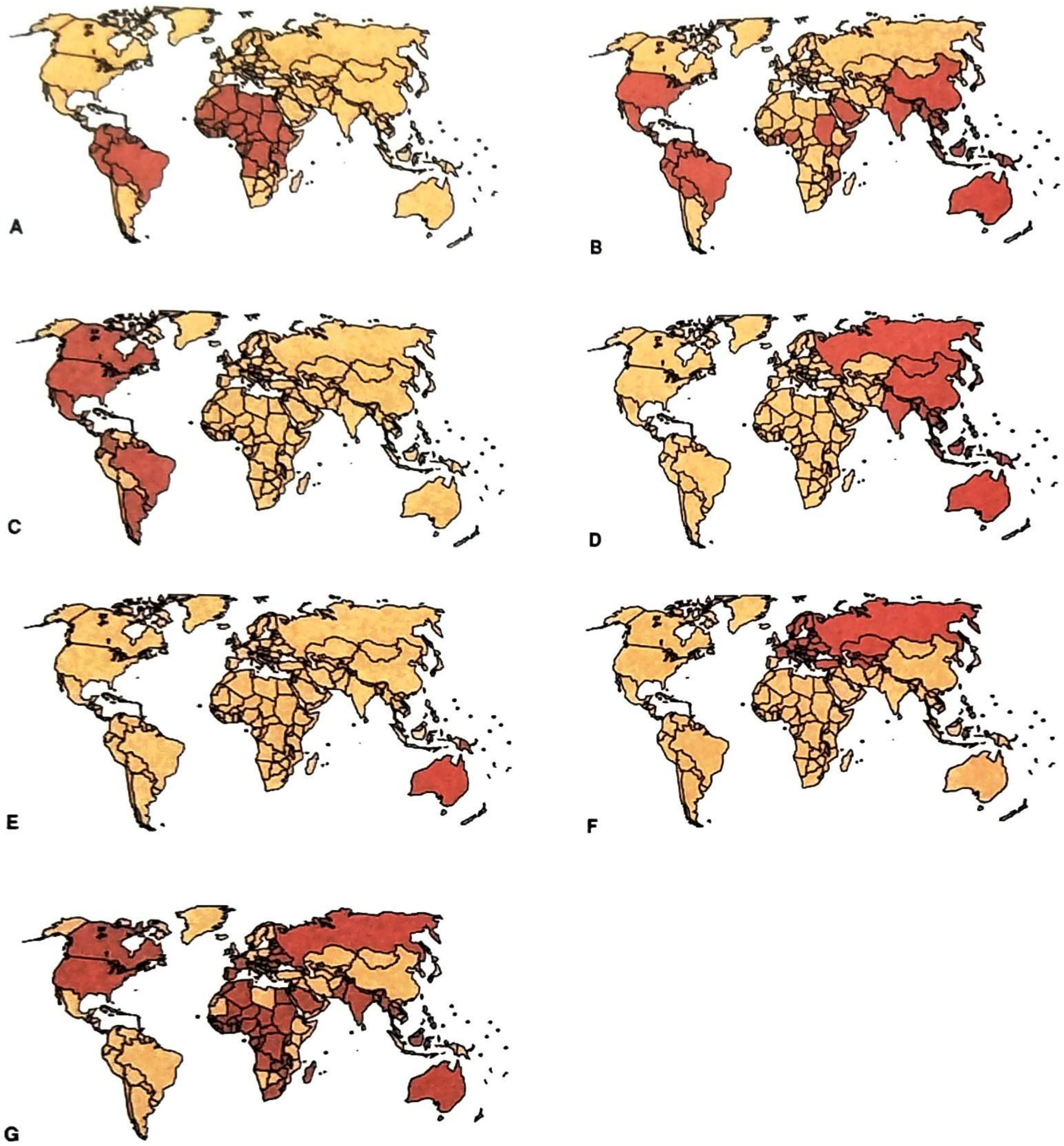
تکثیر توگاویروس‌ها و فلاوی‌ویروس‌ها

ژنوم RNA آلفاویروس‌ها پلاریته مثبت است (شکل ۳–۳۸). در طی رونویسی mRNAهای (26s) تحت ژنومی با طول کامل ژنومی تولید می‌شوند. رونوشت تمام طول ژنوم، معمولاً یک پلی‌پروتئین پیش‌ساز که کدکنندهٔ پروتئین‌های غیرساختمانی (مانند رپلیکاز، ترانس‌کریپتاز) بوده و برای همانندسازی RNA ویروسی نیاز است تولید می‌کند. پروتئین‌های ساختمانی توسط mRNAهای تحت ژنومی تولید می‌گردند. این پروتئین‌ها پس از پردازش که بعد از ترجمه رخ می‌دهد آزاد می‌شوند. آلفاویروس‌ها در سیتوپلاسم تکثیر می‌یابند و از طریق جوانه‌زدن نوکلئوکپسیدها از طریق غشاء پلاسمایی کامل می‌شوند. بررسی‌های توالی ژنومی نشان می‌دهد که ویروس آنسفالیت اسبی غربی یک ویروس نوترکیب ژنتیکی از گروه ویروس‌های آنسفالیت اسبی شرقی و Sindbis می‌باشد.

ژنوم RNA فلاوی‌ویروس‌ها نیز دارای زنجیر مثبت می‌باشد. یک پروتئین پیش‌ساز از mRNAهای با طول کامل ژنومی در هنگام تکثیر ویروس تولید می‌شود. سپس توسط پروتئازهای ویروسی و سلول میزبان تجزیه شده و پروتئین‌های ساختاری غیر ساختاری ویروسی حاصل می‌شود. تکثیر فلاوی‌ویروس‌ها در سیتوپلاسم سلول صورت می‌گیرد و در وزیکول‌های درون سیتوپلاسمی تجمع ذرات ویروسی صورت می‌گیرد (شکل ۴–۳۸). از ویژگی‌های سلول‌های آلوده به فلاوی‌ویروس تکثیر غشاهای درون سلولی می‌باشد.

خصوصیات آنتی‌ژنیک توگاویروس‌ها و فلاوی‌ویروس‌ها

از نظر آنتی‌ژنی تمامی آلفاویروس‌ها شبیه هم می‌باشند. به دلیل شاخص‌های آنتی‌ژنی مشترک، واکنش متقاطع در تکنیک‌های تشخیصی ایمونولوژیک مشاهده می‌شود. تست‌های الایزا (ELISA)، هموآگلوتیناسیون مهاری (HI) و ایمونوفلوئورسانس هشت کمپلکس آنتی‌ژنی یا سروگروه آلفاویروس‌ها را شناسایی می‌کند که چهار تا از آنها از طریق آنسفالیت اسبی غربی، آنسفالیت اسبی شرقی، آنسفالیت اسبی ونزوئلایی و ویروس جنگل Semliki مشخص می‌شوند. شناسایی یک ویروس خاص را می‌توان با استفاده از تست‌های نوترالیزاسیون انجام داد. تمامی فلاوی‌ویروس‌ها هم حاوی مناطق آنتی‌ژنی می‌باشند. حداقل ۸ کمپلکس آنتی‌ژنی براساس تست‌های نوترالیزاسیون برای آلفاویروس‌ها و ۱۰ کمپلکس سرولوژیکی برای فلای‌ویروس‌ها شناسایی شده است. پروتئین پوششی (E) هماگلوتینین ویروسی بوده و شاخص‌های اختصاصی تیپ، گروه و کمپلکس سرولوژی را دارد. مقایسه توالی‌های ژن گلیکوپروتئین E نشان می‌دهد که از نظر توالی‌های



شکل ۲-۳۸. پراکندگی فلاوی‌ویروس‌هایی که موجب بیماری در انسان می‌شوند. A: ویروس تب زرد، B: ویروس دانگ. C: ویروس آنسفالیت سنت لوئیس. D: ویروس آنسفالیت ژاپنی B. E: ویروس آنسفالیت درهٔ مورای. F: ویروس آنسفالیت منتقله توسط کنه. G: ویروس نیل غربی.

اسید آمینه‌ای ویروس‌های موجود در یک سروکمپلکس ۷۰ درصد شباهت دارند، اما این تشابه در سروکمپلکس‌های مختلف کمتر از ۵۰٪ می‌باشد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

تکثیر اولیه ویروس در میزبان مهره‌دار حساس در سلول‌های ردهٔ میلوئید و لنفوئید یا آندوتلیوم عروق صورت می‌گیرد. تکثیر ویروس در سیستم عصبی مرکزی ناشی از توانایی ویروس در عبور از سد مغزی - خونی و آلوده کردن نورون‌ها می‌باشد. در عفونت طبیعی که در پرندگان و پستانداران رخ می‌دهد، در بیشتر موارد عفونت بدون علامت بالینی رخ می‌دهد. با وجود این، ویرمی به مدت چندین روز ادامه داشته و با تغذیه حشره ناقل از خون آلوده طی این مدت ویروس به حشره انتقال یافته و از این طریق به میزبان‌های جدید انتقال می‌یابد.

جدول ۲-۳۸. خلاصه‌ای از عفونت‌های آربوویروسی و عفونت‌های منتقله توسط جوندگان در انسان که در آمریکا رخ می‌دهد.

بیماری‌ها[1]	آلودگی	انتشار جغرافیایی	ناقلین اصلی	نسبت موارد عفونت (شیوع سنی)	عوارض[2]	میزان مرگ و میر
آنسفالیت اسبی شرقی (آلفاویروس)	روستایی	کرانهٔ اقیانوس اطلس، سواحل جنوبی	Culex, Aedes	۱۰ به ۱ (شیرخواران) ۵۰ به ۱ (میانسال) ۲۰ به ۱ (افراد مسن)	+	۷۰-۳۰ درصد
آنسفالیت اسبی غربی (آلفاویروس‌ها)	روستایی	کرانهٔ اقیانوس آرام، مناطق کوهستانی، قسمت جنوب غربی	Culex tarsalis Aedes	۵۰ به ۱ (کمتر از ۵ سال) ۱۰۰۰ به ۱ (بالای ۱۵ سال)	+	۷-۳ درصد
آنسفالیت اسبی ونزوئلایی (آلفاویروس)	روستایی	جنوب (همچنین جنوب و مرکز آمریکا)	Aedes Psorophora Culex	۲۵ به ۱ (کمتر از ۱۵ سال) ۱۰۰۰ به ۱ (بیشتر از ۱۵ سال)	±	کشندگی نادر است
آنسفالیت سنت‌لوئیس (فلاوی‌ویروس)	روستایی - شهری	در همه جا پراکنده است	Culex	۸۰۰ به ۱ (زیر ۹ سال) ۴۰۰ به ۱ (۵۹-۹ سال) ۸۵ به ۱ (بیش از ۶۰ سال)	±	۱۰-۳ درصد (زیر ۶۵ سال) ۳۰ درصد (بالای ۶۵ سال)
تب نیل غربی (فلاوی‌ویروس)	روستایی - شهری	در همه جا پراکنده است	Culex, Aedes Anophels	۱۵۰ به ۱	±	۱۵-۳ درصد
آنسفالیت کالیفرنیا (Lacrosse) (اورتوبونیا ویروس)	روستایی	قسمت شمالی، مرکزی، کرانه اقیانوس اطلس، جنوب آمریکا	Aedes triseriatus	نسبت موارد معلوم نیست (بیشتر موارد بیماری در سنین زیر ۲۰ سال بوده است)	نادر	حدود ۱ درصد
سندرم ریوی هانتاویروس (هانتاویروس)	روستایی	مناطق جنوب غربی و غرب	Peromyscus maniculatus[3]	۱۵:۱	نادر	۴۰-۳۰ درصد
تب کنه‌ای کلرادو (کولتی‌ویروس)	روستایی	کرانهٔ اقیانوس آرام، مناطق کوهستانی	Dermacentor andersoni	نسبت موارد معلوم نیست (در تمام سنین دچار عفونت می‌گردند)	نادر	بندرت کشنده است

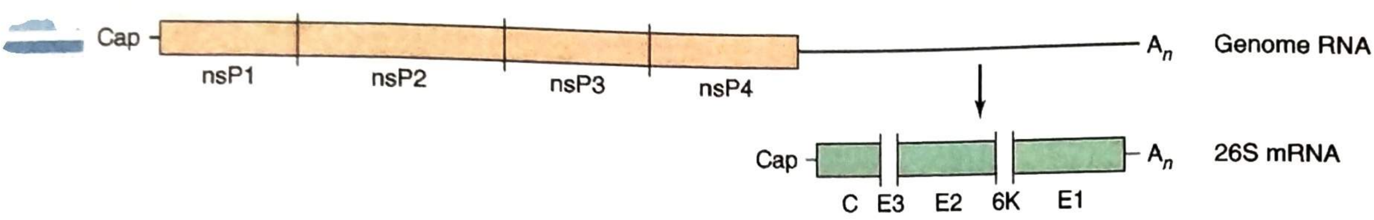
1. موارد نشان داده شده زیر نام بیماری، جنس است که تحت عنوان ویروس‌های عامل طبقه‌بندی شده است. خانواده‌های ویروسی در جدول ۱-۳۸ توصیف شده‌اند.

2. عوارض: + معمول؛ ± گاهگاهی

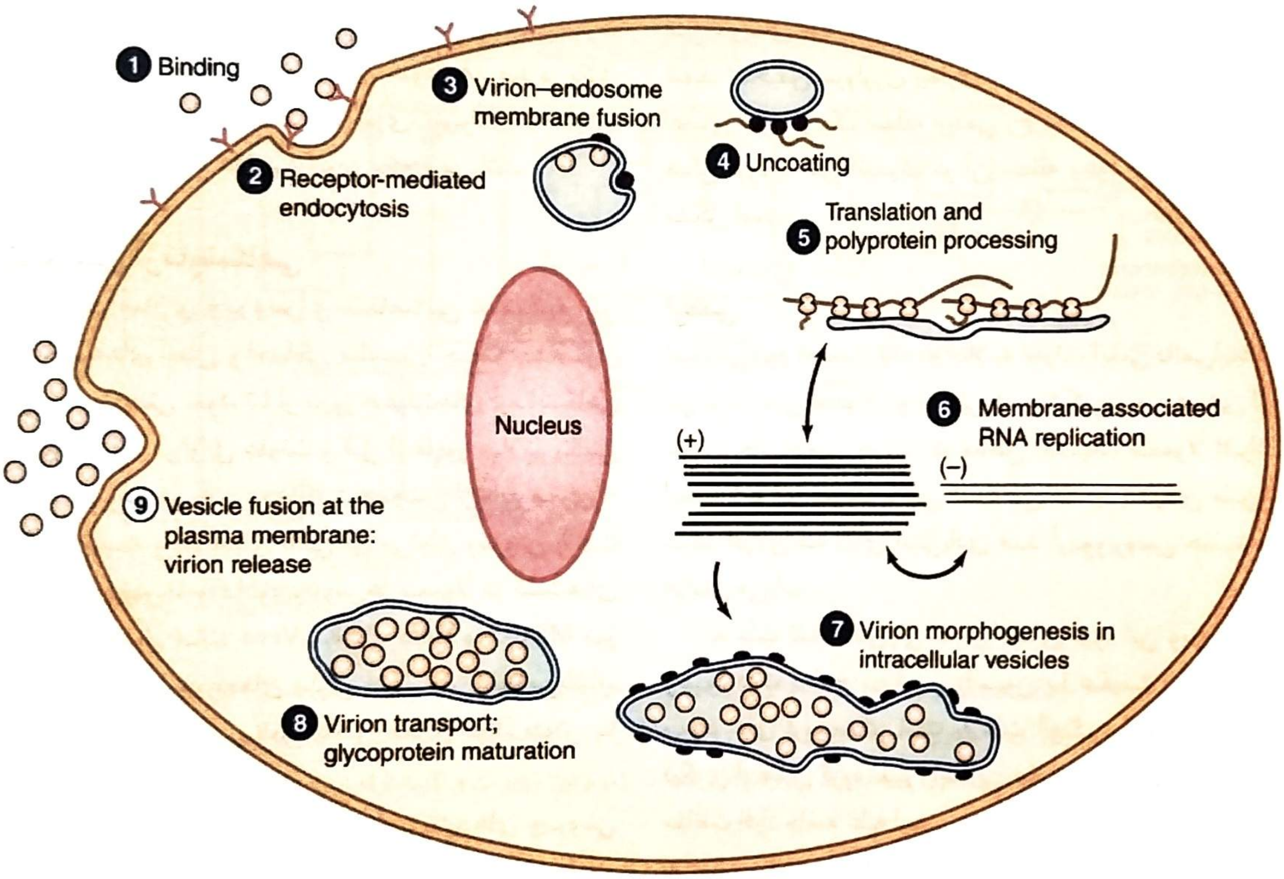
3. دارای مخزن جونده است اما حامل ندارد.

بیماری در حیوانات آزمایشگاهی مدلی برای بیماری انسانی فراهم می‌کند. مدل حیوانی به منظور مطالعه بیماریزایی آنسفالیت موش می‌باشد. پس از تلقیح زیرجلدی، ویروس در بافت‌های موضعی و گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای تکثیر می‌یابد و سپس وارد جریان خون شده و به نواحی مختلف بدن انتشار می‌یابد. بسته به عامل ویروسی خاص، بافت‌های مختلف از جمله مونوسیت، ماکروفاژها، سلول‌های آندوتلیال ریه، کبد و ماهیچه‌ها تکثیر بیشتر ویروسی را حمایت می‌کنند. ویروس‌ها از سد مغزی - خونی و احتمالاً سلول‌های عصبی بویایی و یا سلول‌های عروق مغزی با مکانیسم‌های ناشناخته‌ای عبور می‌کنند و در مغز پخش می‌شوند. در تمامی آنسفالیت‌های آربوویروسی دژنراسیون (تحلیل) وسیع نورون‌ها صورت می‌گیرد.

در بیشتر عفونت‌هایی که رخ می‌دهد، ویروس قبل از تهاجم به دستگاه عصبی کنترل می‌شود. تهاجم ویروس به عوامل



شکل ۳-۳۸. سازماندهی ژنوم آلفاویروس‌ها. پروتئین‌های غیرساختمانی (nsp) به صورت یک پلی‌پروتئین از RNA ژنومی ترجمه شده و سپس توسط پروتئاز ویروسی موجود در nsp2 به ۴ پروتئین غیرساختمانی تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های ساختمانی از قطعه ۲۶mRNA s به صورت یک پلی‌پروتئین ترجمه و سپس توسط پروتئاز ویروسی و سلولی به پروتئین کپسید (C)، سه گلیکوپروتئین پوششی (E1، E2 و E3) و یک پروتئین متصل به غشاء به نام ۶k تبدیل می‌گردند. پروتئین‌های C، E1 و E2 اجزاء مهم ویریون‌ها هستند و در شکل به صورت سایه‌دار نشان داده شده است.



شکل ۴-۳۸. چرخهٔ زندگی فلاوی‌ویروس

متعددی مانند سطح ویرمی، زمینهٔ ژنتیکی میزبان، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان و میزان ویرولانس سویه خاص بستگی دارد. در عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی در انسان‌ها حساسیت وابسته به سن وجود دارد و حساس‌ترین گروه‌ها به این ویروس نوزادان و سالمندان می‌باشند.

در اسب‌ها آنسفالیت اسبی دو مرحله‌ای است. در مرحلهٔ اول بیماری خفیف بوده و تکثیر ویروس در بافت‌های غیرعصبی رخ می‌دهد و چند روز قبل از بروز اولین علایم گرفتاری سیستم عصبی مرکزی، در خون ظاهر می‌شود. در مرحله دوم که مرحله اصلی بیماری است، ویروس در مغز تکثیر می‌یابد و سلول‌های مغزی آسیب دیده و تخریب می‌گردند و آنسفالیت از نظر بالینی ظاهر می‌شود. غلظت بالای ویروس در بافت مغزی قبل از بروز علایم بالینی بیماری ضروری می‌باشد.

یافته‌های بالینی

در انسان دورهٔ کمون آنسفالیت بین ۴ تا ۲۱ روز می‌باشد. عفونت‌های فاقد علائم بالینی معمول است. در برخی افراد مبتلا بیماری خفیف شبیه به سرماخوردگی ایجاد می‌شود و در برخی توسعه انسفالیت مشاهده می‌گردد که به طور ناگهانی با سردرد شدید، تب و لرز، تهوع و استفراغ، دردهای عمومی بدن و بی‌قراری شروع می‌شود. حالت خواب‌آلودگی در طی ۴۸-۲۴ ساعت، ایجاد شده و بیمار ممکن است دچار حالت گیجی گردد. گیجی، لرز، تشنج و اغما ممکن است در موارد شدید بیماری رخ دهد. تب ۱۰-۴ روز ادامه می‌یابد. میزان مرگ و میر در آنسفالیت‌ها متغیر است (مراجعه به جدول ۲-۳۸). میزان مرگ ناشی از آنسفالیت B ژاپنی در سالمندان حدود ۸۰درصد می‌باشد. عوارض بعدی آن شامل اختلالات مغزی، تغییرات شخصیتی، فلج، ضعف در تکلم و علایم درگیری مخچه می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) جداسازی ویروس و شناسایی مستقیم

باید توصیه‌های ایمنی و احتیاطی مناسب را جهت جداسازی ویروس پیش‌بینی نمود، تا از بروز عفونت‌های آزمایشگاهی جلوگیری شود. در اوایل عفونت و قبل از ظهور علایم بالینی معمولاً ویروس در خون وجود دارد. همچنین از مایع مغزی - نخاعی، پوست و نمونه‌های بافتی نیز می‌توان ویروس را جدا کرد. آلفاویروس‌ها و فلاوی‌ویروس‌ها معمولاً در کشت‌های سلولی معمول مانند Vero، BHK، Hela و MRC-5 نیز می‌توانند تکثیر یابند. رده‌های سلولی حشرات نیز مفید می‌باشند. جهت جداسازی ویروس، تلقیح داخل مغزی نوزاد موش یا خوکچهٔ هندی مفید می‌باشد.

جهت شناسایی مستقیم RNA یا پروتئین‌های ویروسی برخی از آربوویروس‌ها در نمونه‌های بالینی، شناسایی آنتی‌ژن و روش PCR مفید می‌باشند. استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی ویروس در آزمایشات ایمونوفلورسانس، شناسایی سریع ویروس را در نمونه‌های بالینی تسهیل کرده است.

ب) سرولوژی

چند روز پس از شروع بیماری در انسان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و مهارکنندهٔ هماگلوتیناسیون را می‌توان شناسایی نمود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و مهارکننده هموگلوتیناسیون سال‌های باقی می‌مانند. ساده‌ترین آزمون تشخیصی تست ممانعت از هماگلوتیناسیون (HI) می‌باشد و گروه سرولوژی ویروس را بهتراز عامل ویروسی تشخیص می‌دهد. اختصاصی‌ترین تست که ایمونوگلوبین M (IgM) خاص ویروس را در سرم یا مایع مغزی نخاعی شناسایی می‌کند تست ELISA است.

جهت تشخیص قطعی بیماری تعیین افزایش تیتر آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضروری است. در اوایل ظهور بیماری باید اولین نمونهٔ سرمی و ۳-۲ هفته بعد نمونه دوم گرفته شود. به هنگام تشخیص بیماری باید واکنش متقاطعی که بین اعضای گروه آلفاویروس‌ها یا فلاوی‌ویروس‌ها رخ می‌دهد، مدنظر قرار گیرد. بنابراین به دنبال عفونت با یکی از اعضای گروه، آنتی‌بادی‌های ضد سایر اعضای گروه نیز ممکن است مشاهده شوند. تشخیص سرولوژی بیماری در مواردی که توسط یکی از اعضای گروه در یک منطقه اپیدمی رخ دهد و عضو دیگری از همان گروه به طور آندمیک در آن منطقه وجود داشته باشد، مشکل است.

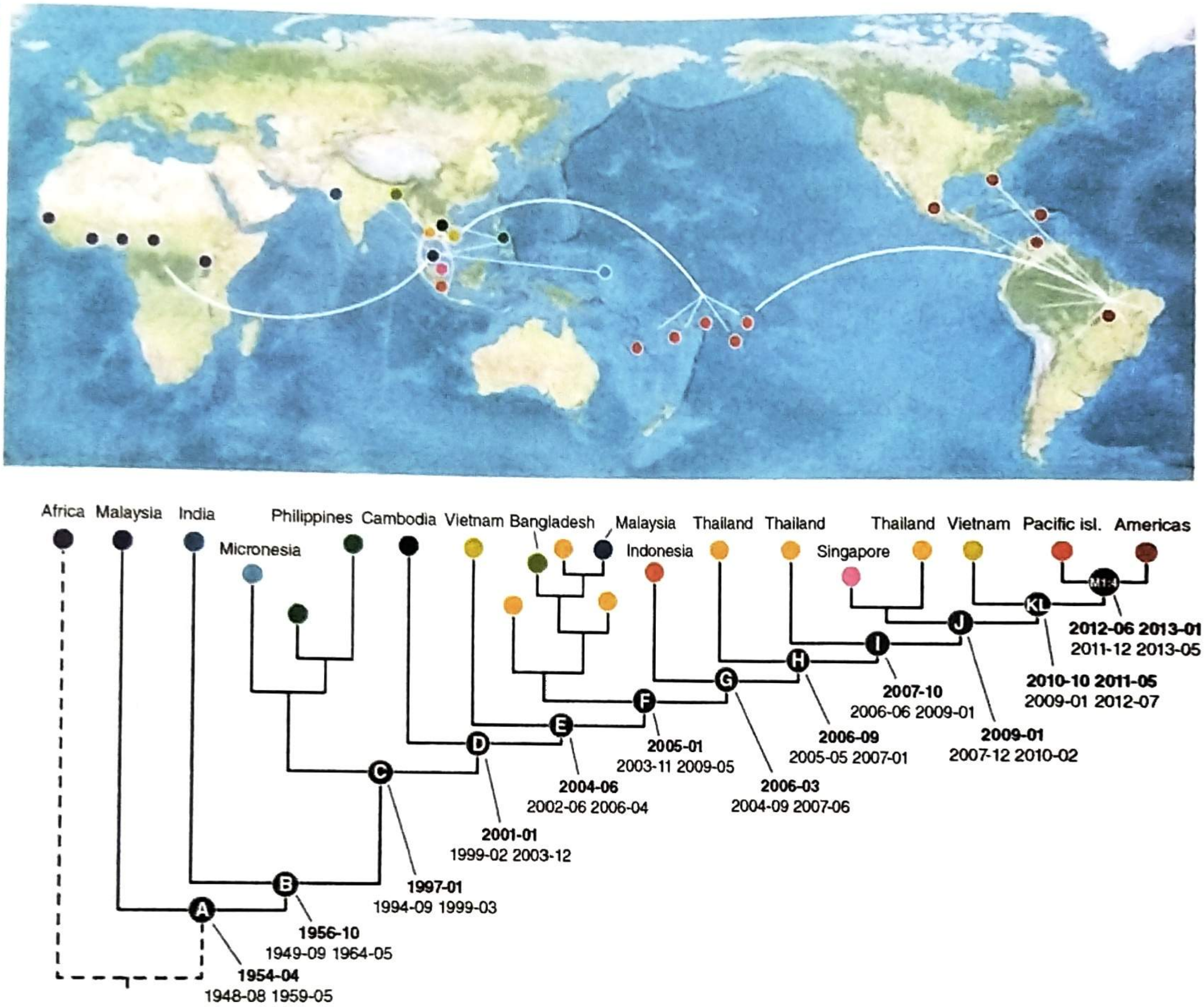
ایمنی

تصور می‌شود که بعد از یک بار ابتلا به عفونت ایمنی دائمی‌ایجاد می‌شود. ایمنی هومورال و سلولی در پیشگیری و بهبودی از عفونت حائز اهمیت هستند. در مناطق آندمیک معمولاً افراد ایمنی را بر اثر عفونت مخفی کسب می‌کنند. با بالارفتن سن، نسبت افرادی که دارای آنتی‌بادی ضد آربوویروسی هستند، افزایش می‌یابد.

به علت تشابه آنتی‌ژنی که در اعضای گروه این ویروس‌ها وجود دارد، پاسخ به ایمونیزاسیون یا عفونت با یکی‌از ویروس‌های گروه ممکن است به علت آلودگی قبلی باعضو دیگری از همان گروه تغییر یابد. این مکانیسم‌ممکن است در حفاظت افراد جامعه علیه اپیدمی ناشی ازعوامل دیگر مهم باشد. به عنوان مثال در مناطقی که تب نیل غربی آندمیک است، هیچ موردی از آنسفالیت B ژاپنی مشاهده نشده است.

اپیدمیولوژی

در مناطقی که بیماری به میزان زیادی آندمیک است، تقریباً تمام جمعیت انسانی ممکن است با آربوویروس آلوده شوند، اما بیشتر عفونت‌ها بدون علامت بالینی هستند. در گروه‌های سنی خاصی میزان عفونت علامتدار نسبت به میزان آلودگی توسط برخی از آربوویروس‌ها بالاست (به جدول ۲-۳۸ مراجعه شود). بیشتر موارد در ماه‌های تابستان در نیمکرهٔ شمالی هنگامی که حشرات فعالیت بیشتری دارند، رخ می‌دهد.



شکل ۵–۳۸. توسعه جهانی ویروس زیکا با استفاده از فیلوژنی ویروسی تعیین گردید. زیکاویروس در سال ۱۹۵۰ از آفریقا به آسیای جنوب‌شرقی، و به دنبال آن به صورت منطقه‌ای در اواخر ۱۹۹۰ و اوایل ۲۰۰۰ گسترش یافت. ظهور زیکاویروس در جزایر اقیانوس‌آرام و آمریکا در سال ۲۰۱۳-۲۰۱۲ مشاهده شد. درخت فیلوژنتیک ارتباط در ژنوم این ویروس و تاریخ وقایع تنوع‌زایی [آن] را نشان می‌دهد.

انتشار جهانی اخیر آربوویروس‌ها به خوبی با ظهور آنها در دنیای جدید و مناطق جزایر اقیانوس آرام گزارش شده است (شکل ۵–۳۸). تلفیق ناقلین پشه خاکی موجود به همراه جمعیت بدون سابقهٔ ایمونولوژیک (naïve) سبب طغیان‌های بزرگی از ویروس نیل غربی، چیکونگونیا، و زیکا در منطقه آمریکا و کارائیب گردید.

الف) آنسفالیت اسبی غربی و شرقی

آنسفالیت اسبی شرقی شدیدترین آنسفالیت آربوویروسی با بیشتری میزان مرگ و میر است. عفونت‌ها در ایالت متحده آمریکا نادر و تک‌گیر بوده و به طور متوسط ۵ مورد در سال می‌باشد. عفونت‌های مخفی شایع نمی‌باشند. در مورد آنسفالیت اسبی غربی انتقال در سطح پایین در نواحی روستایی غربی یعنی جایی که پرندگان و حشرات Culex tarsalis در بقای چرخهٔ ویروس نقش دارند، رخ می‌دهد. عفونت‌های انسانی به طور متوسط سالانه حدود ۱۵ مورد می‌باشد. با وجود این، مواردی در گذشته (اخیراً در سال ۱۹۸۷) هنگامی که انسان‌ها و اسب‌ها در سطوح اپیدمیک و اپی‌زئوتیک آلوده می‌شدند، وجود داشته است. اغلب در مناطق وسیعی در غرب آمریکا و کانادا موارد شیوع عفونت مشاهده می‌گردد.

ب) آنسفالیت سنت لوئیس

در آمریکای شمالی مهم‌ترین عامل آنسفالیت اپیدمیک‌در انسان آنسفالیت سنت لوئیس می‌باشد (شکل ۲-۳۸)و از زمانی که در سال ۱۹۳۳ این بیماری شناسایی گردیدتاکنون منجر به حدود ۱۰ هزار مورد بیماری و هزار موردمرگ شده است. معمولاً میزان شیوع سرمی آنتی‌بادی‌هاپایین است. در آمریکا میزان این آنسفالیت در سال‌های‌مختلف، متغیر بوده است. معمولاً به طور متوسط سالانه۱۰۰ مورد گزارش می‌شود. کمتر از یک درصد عفونت‌های ویروسی از نظر بالینی آشکار می‌باشند. حضور حشرات آلوده‌قبل از اینکه عفونت‌های انسانی رخ دهد، ضروری است.با وجود این، بر میزان انتشار جمعیت ناقلین ویروسی عوامل اقتصادی اجتماعی و فرهنگی (تهویه، نصب توری، کنترل پشم) نیز مؤثر می‌باشد.

ج) تب نیل غربی (West Nile fever)

تب نیل غربی توسط عضوی از آنسفالیت B ژاپنی که یک کمپلکسی از فلاوی‌ویروس‌هاست ایجاد می‌شود. در اروپا، آسیای میانه، آفریقا، شوروی سابق، آسیای جنوب غربی و اخیراً ایالت متحده آمریکا این بیماری رخ می‌دهد. در سال ۱۹۹۹ این بیماری به طور غیرمنتظره‌ای در شهر نیویورک مشاهده شد و منجر به ۷ مورد مرگ و میر در برخی از پرندگان اهلی و وحشی گردید. بررسی توالی ژنی ویروس‌های جدا شده، نشان داد که منشأ آنها از آسیای میانه بوده است و انتشار ویروس احتمالاً توسط یک پرنده، پشه یا انسان آلوده از طریق مسافرت صورت گرفته است.

ویروس نیل غربی طی سه سال در سراسر ایالت متحده پخش شده و در نواحی معتدل آمریکای شمالی به صورت دائم استقرار یافته است ویروس نیل غربی در تمام ۴۸ ایالت نزدیک به هم شناسایی شده است. اکنون عامل آنسفالیت آربوویروسی در ایالت متحدهٔ آمریکاست. سایر آربوویروس‌هایی که عامل موارد تک‌گیر بیماری مهاجم عصبی در ایالات متحده می‌باشند عبارتند از: ویروس la crosse ، ویروس انسفالیت سنت‌لوئیس و ویروس انسفالیت شرقی تخمین می‌زنند که حدود ۸۰ درصد عفونت‌های نیل غربی، بدون علامت بالینی، حدود ۲۰ درصد عامل تب نیل غربی و کمتر از یک درصد عامل بیماری مهاجم عصبی (مننژیت، آنسفالیت یا فلج شل حاد) می‌باشند. آنسفالیت کشنده بیشتر در بزرگسالان شایع است. کمبود ژنتیکی در اثر واریانت‌های غیرفعال گیرنده کموکاین CCR5 به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای عفونت‌های علامتی نیل غربی محسوب می‌شود. اپیدمی ویروس نیل غربی در سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده اولین مورد ثبت شده از انتقال فرد به فرد این ویروس از طریق پیوند عضو، انتقال خون، رحم و به طور احتمالی از طریق شیردهی بود. غربالگری دهندگان خون از نظر ویروس نیل غربی در سال ۲۰۰۳ در ایالات متحده به اجرا گذاشته شد.

ویروس نیل غربی، ویرمی و بیماری تب‌دار خفیف و حاد همراه با لنفادنوپاتی و راش ایجاد می‌کند. طی مرحله حاددرگیری زودگذر مننژ ممکن است اتفاق بیفتد. این ویروس فقط یک تیپ آنتی‌ژنی دارد و ایمنی ناشی از آن احتمالاً پایدار و طولانی‌مدت است.

در سال ۲۰۰۳ برای اسب‌ها یک واکسن نیل غربی تهیه شد اما تاکنون هیچ واکسنی برای انسان وجود ندارد. به طور کلی پیشگیری از بیماری ویروس نیل غربی به کنترل پشه و محافظت در برابر نیش پشه وابسته است.

د) آنسفالیت B ژاپنی

در آسیا آنسفالیت B ژاپنی عامل مهم آنسفالیت ویروسی می‌باشد (مراجعه به شکل ۲-۳۸). سالانه حدود ۵۰ هزار مورد از عفونت در چین، ژاپن، کره و هند اتفاق می‌افتد و منجر به مرگ ۱۰ هزار مورد (عمدتاً کودکان و بالغین) می‌گردد. میزان مرگ و میر می‌تواند بیش از ۳۰ درصد باشد. درصد بالایی از افرادی که جان سالم به در می‌برند (بیش از ۵۰ درصد) عوارض روانی و نورولوژیکی بر جای می‌گذارند. عفونت در طی سه ماهه اول و دوم حاملگی منتهی به مرگ جنین می‌شود.

مطالعاتی که از نظر شیوع سرمی انجام گرفته نشان می‌دهد که تقریباً تمامی افراد در سنین بلوغ با این ویروس آلوده شده‌اند. نسبت عفونت‌های بدون علامت بالینی به عفونت علامتدار را ۳۰۰ به ۱ تخمین می‌زنند. راه درمانی وجود ندارد. چندین واکسن مؤثر برای انسفالیت ژاپنی در آسیا موجود است. واکسن ویروسی غیر فعال شده که از کشت سلولی مشتق شده است در سال ۲۰۰۹ در ایالات متحده مجاز شناخته شد.

هـ) ویروس Chikungunya

این آلفاویروس از طریق پشه منتقل می‌شود و عضوی از کمپلکس آنتی‌ژنی Semliki جنگلی است. این ویروس بعد از چند دهه فقدان حضور در سال ۲۰۰۴ به‌طور مجدد ظهور یافت و موجب شیوع وسیع عفونت در هند، جنوب شرقی آسیا و مناطق اقیانوسی هند گردید. این ویروس در سال ۲۰۰۷ موجب شیوع عفونت در ایتالیا شد. ندرتاً مواردی از آن در مسافران طی برگشت به ایالات متحده گزارش شده‌اند. در سال ۲۰۱۳، ویروس

چیکونکونیا در ناحیهٔ کارائیب دیده شد و احتمال دارد به سرعت منتشر گردد. عفونت با این ویروس از نظر کلینیکی شبیه به تب دانگ است. مشخصهٔ بیماری تب بالا و درد شدید مفاصل است. عفونت‌های فاقد علائم بالینی نادر می‌باشند. واکسنی دردسترس نیست.

و) انسفالیت منتقل‌شونده از راه کنه

این فلای‌ویروس عامل مهم ایجاد انسفالیت در اروپا، روسیه و شمال چین می‌باشد. سالانه حدود ۱۰ هزار تا ۱۲ هزار مورد انسفالیت منتقل‌شونده از راه کنه گزارش می‌گردد. بیشترین موارد در ایالت بالتیک (Baltic)، اسلوونی و روسیه بوده است. بیماری بیشتر در اوایل تابستان و خصوصاً در افرادی که در معرض کنهٔ Ixodes persulcatus و Ixodes ricinus در مناطق جنگلی هستند ایجاد می‌شود. ۳ زیرگروه از این ویروس عامل بیماری‌های انسانی می‌باشند و عبارتند از: زیرگروه‌های اروپایی، خاور دور و سیبری. به نظر می‌رسد که واریانت‌های خاور دور بیماری‌زاترین زیرگونه باشند. بسیاری از گونه‌های حیوانی توسط ویروس آلوده می‌شوند ولی انتقال انسان به انسان گزارش نشده است.

درمان خاصی برای انسفالیت منتقل‌شونده از راه کنه وجود ندارد. اقدامات حفاظتی تشخیصی مثل پوشیدن لباس مناسب در کاهش خطر قرارگیری در معرض بیماری کمک‌کننده‌اند. واکسن‌های مؤثرتولیدی در اتریش، آلمان و روسیه در دسترس می‌باشند و بر پایهٔ سویه‌های اروپایی و خاور دور ویروس تولید شده‌اند.

ی) زیکاویروس

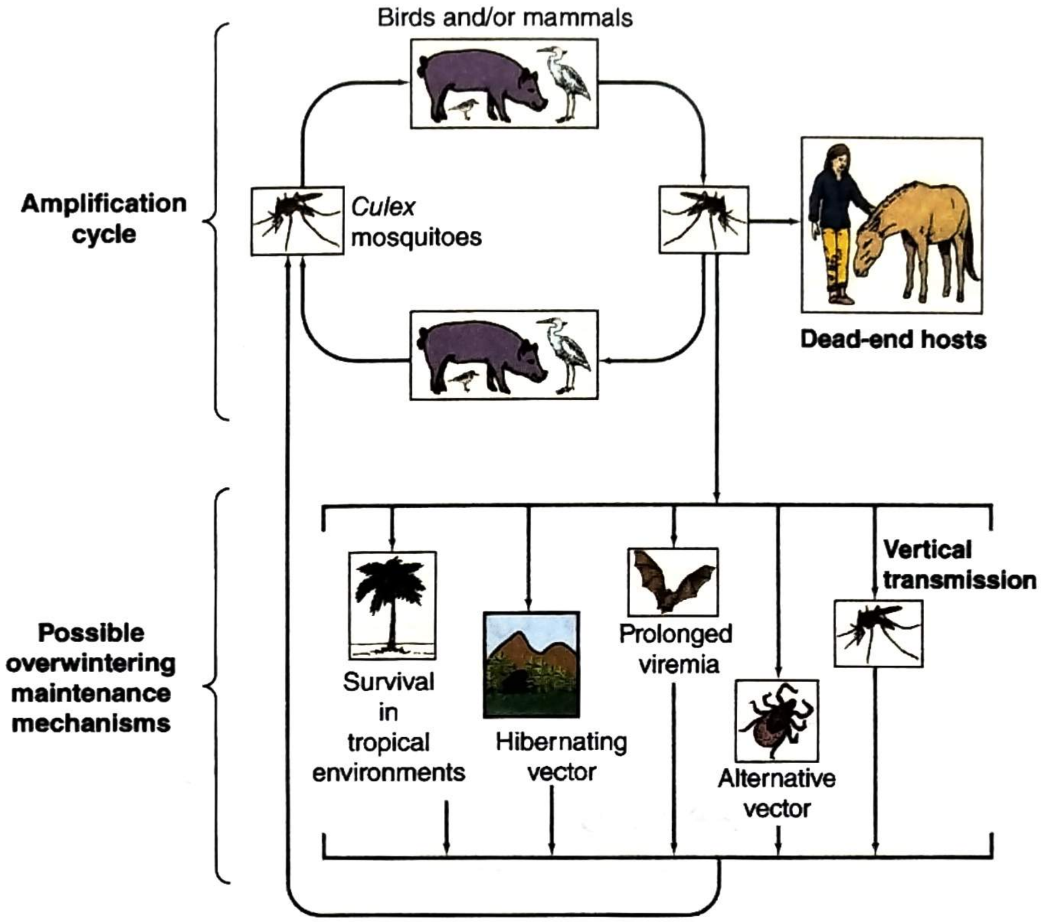
زیکاویروس در سال ۱۹۴۷ در اوگاندا کشف گردید، در پی آن طغیان‌های تک‌گیری در آفریقای حاره‌ای و آسیای جنوب شرقی گزارش شد. در سال ۲۰۰۷، یک طغیان بزرگ زیکا در Micronesia، و به دنبال آن طغیان دیگری در سال ۲۰۱۴ در French Palynasia رخ داد که همراه با دلایل انتقال از جفت [این ویروس] در خانم‌های باردار بود. در سال ۲۰۱۵، طی یک بررسی در طغیان راش جلدی در برزیل شمالی شرقی مشخص گردید که [این ضایعات] توسط زیکا ایجاد شده‌اند. ورود ویروس زیکا به یک منطقه که دارای جمعیت فاقد سابقه ایمونولوژیک [علیه آن] بود، با یک طغیان بزرگ سرتاسری در این کشور توأم شد که همراه با گزارشاتی از میکروسفالی نوزادان بود. این امر منجر به اطلاع‌رسانی وضعیت اورژانسی بهداشت عمومی ملّی [این کشور] در خصوص نقص تولد در زنان باردار بود. دامنهٔ زیکاویروس به دنبال توسعه وکتور پشه خاکی اولیه خود *(Aedes)* به گسترش در سرتاسر آمریکای جنوبی، آمریکای مرکزی، و منطقه Carribean ادامه داد.

زیکاویروس می‌تواند در خون، ادرار، و سایر مایعات شامل مایع منی یافت شود، که سبب انتقال از راه جنسی می‌گردد. اغلب افراد آلوده بدون علامت هستند، سایرین می‌توانند دچار راش، آرترالژی، کنجکتیویت، و تب شوند. موارد شدید نادر هستند، ولی به هر حال ویروس می‌تواند از جفت در طی بارداری عبور کرده و بافت عصبی جنین را آلوده نموده، سبب میکروسفالی و عوارض غیرعادی نورولوژیک گردد. درمان به طور کلی حمایتی بوده، و غربالگری برای خانم بارداری که به طور بالقوه در معرض عفونت بوده است، وجود دارد. جهت کاهش میزان عفونت، ممانعت از قرارگیری در معرض پشه در مناطق اندمیک حائز اهمیت است.

درمان و کنترل

برای این ویروس‌ها و بیماری‌های ناشی از آنها درمان خاصی وجود ندارد. عموماً کنترل بیولوژیک مهره‌داران طبیعی که میزبان ویروس هستند عملی نیست خصوصاً زمانی که میزبان‌ها پرندگان وحشی باشند. مؤثرترین راهکار، کنترل بندپایان است مثل استفاده از حشره‌کش‌ها برای کشتن پشه‌ها. اقدامات شخصی عبارتست از اجتناب از گزش پشه‌ها با استفاده از مواد دافع حشرات و پوشیدن لباس‌های مناسب و اینکه پنجرهٔ خانه‌ها باید حفاظ مناسب داشته باشد.

واکسن‌های مؤثر از ویروس کشته شده برای حفاظت اسب‌ها در برابر انسفالیت اسبی شرقی، غربی و ونزوئلایی گسترش یافته است. واکسن زندهٔ ضعیف شدهٔ ویروس برای انسفالیت اسبی ونزوئلایی برای کاهش اپیدمی در میان اسب‌ها موجود است. این واکسن‌ها برای انسان کاربرد ندارد. واکسن‌های غیر فعال شده و آزمایشی انسانی بر علیه ویروس‌های انسفالیت اسبی شرقی و غربی و ونزوئلایی موجود است و پایهٔ تحقیقاتی داشته و برای محافظت کارکنان آزمایشگاه به کار می‌رود. هر دو واکسن کشته شده و زندهٔ ضعیف شده از ویروس انسفالیت B ژاپنی در چندین کشور آسیایی برای انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ایالات متحده برای افرادی که به کشورهای اندمیک سفر می‌کنند واکسن موجود است.



شکل ۶-۳۸. چرخه کلی انتقال فلاوی‌ویروس منتقله توسط پشه که عامل آنسفالیت است. افزایش انتقال ویروس در تابستان و مکانیسم‌های احتمالی که منجر به بقای ویروس در زمستان می‌گردند نشان داده شده است. در این چرخه انسان به عنوان میزبان نهایی عمل نموده که می‌میرد و در چرخهٔ انتقال ویروس شرکت نمی‌کند. معمولترین میزبان‌هایی که به ویرمی مبتلا می‌شوند، پرندگان وحشی می‌باشند، ولی خوک‌ها در انتقال ویروس آنسفالیت B ژاپنی نقش مهمی دارند. طرح ارائه شده برای برخی از فلاوی‌ویروس‌ها قابل تعمیم است.

چرخه‌های انتقال آربوویروس بین میزبان - ناقل

عفونت‌های انسانی توسط ویروس‌های آنسفالیت منتقل شونده توسط حشرات هنگامی رخ می‌دهد که ابتدا حشره حیوان آلوده و سپس انسان را نیش بزند.

انتقال آنسفالیت‌های اسبی شرقی، غربی و ونزوئلایی با یک چرخهٔ پشه - پرنده - پشه و توسط پشه‌های Culicine به انسان یا اسب صورت می‌گیرد (شکل ۶-۳۸). اسب‌ها همانند انسان‌ها برای بقای ویروس میزبان‌های مهمی نمی‌باشند. آنسفالیت اسبی شرقی و ونزوئلایی در اسب‌ها بیماری شدیدی ایجاد می‌نمایند که باعث مرگ بیش از ۹۰ درصد حیوانات مبتلا می‌گردد. کشندگی آنسفالیت اسبی غربی اپی‌زئوتیک برای اسب‌ها کمتر می‌باشد. علاوه بر این آنسفالیت اسبی شرقی اپیدمی‌هایی نیز در برخی از پرندگان شکاری اهلی ایجاد می‌کند. در آنسفالیت سنت‌لوئیس، آنسفالیت B ژاپنی و ویروس نیل غربی یک چرخه پشه - پرنده - پشه وجود دارد. برای آنسفالیت B ژاپنی خوک میزبان مهمی می‌باشد. پشه‌هایی که آلوده می‌شوند در تمام طول عمر (چند هفته تا چند ماه) آلوده می‌مانند و تنها پشه‌های ماده که خونخواری می‌کنند، می‌توانند ویروس را بیش از یک بار انتقال دهند. مکان اصلی تکثیر ویروس سلول‌های روده میانی پشه می‌باشد. هنگامی که تکثیر اولیه انجام شد، ویرمی و تهاجم ویروس به سایر اعضاء رخ می‌دهد (مانند غدد بزاقی و بافت عصبی) و حشره خودش سالم می‌ماند.

عفونت خفاش‌های حشره‌خوار توسط آربوویروس‌ها منجر به ویرمی می‌گردد که به مدت ۱۲-۶ روز به طول می‌انجامد و در خفاش هیچ بیماری یا تغییرات آسیب‌شناسی ایجاد

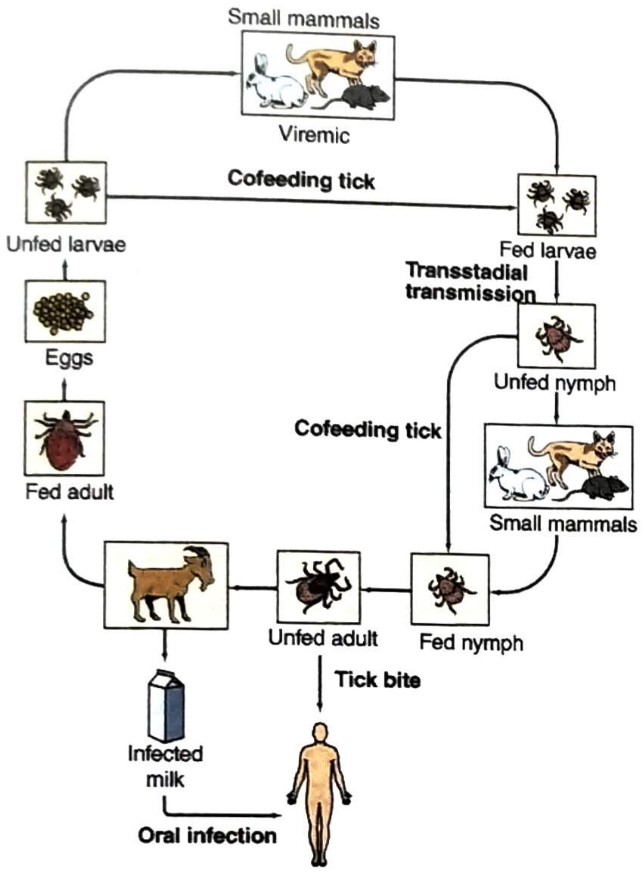
نمی‌کند. خفاش آلوده در زمانی که غلظت ویروس بالاست می‌تواند پشه‌ها را آلوده کرده و به تبع آن پشه‌ها نیز می‌توانند ویروس را به پرندگان اهلی و وحشی و سایر خفاش‌ها منتقل کنند.

آنسفالیت فلاوی‌ویروس منتقله توسط کنه نیز وجود دارد. کنه‌ها در هر مرحله دگردیسی، می‌توانند آلوده شوند و ویروس از طریق تخم کنه منتقل می‌شود (شکل ۷-۳۸). در شیر بزهای آلوده ویروس به مدت طولانی مخفی می‌ماند و اشخاصی که از شیر پاستوریزه نشده استفاده می‌کنند، ممکن است آلوده شوند. ویروس آنسفالیت پوآسان (Powassan) نخستین عضو گروه ویروس‌های بهار - تابستان روسی است که از آمریکای شمالی جدا شد. در سال ۱۹۵۹ در کانادا اولین مورد کشندهٔ این‌بیماری شناسایی شد. عفونت‌های انسانی این ویروس به ندرت رخ می‌دهد.

بقای آربوویروس‌ها در زمستان

اپیدمیولوژی آنسفالیت‌های منتقله توسط حشره را باید برای حفاظت و توزیع ویروس‌ها در طبیعت در نبود انسان‌ها در نظر گرفت. ویروس‌ها از پشه و کنه که به عنوان مخزن ویروس نیز عمل می‌کنند، ایزوله شده است. ویروس در کنه‌ها از طریق تخم از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شود و در این شرایط کنه علاوه‌بر ناقل بودن ویروس به عنوان مخزن واقعی ویروس نیز می‌باشد (شکل ۷-۳۸). در آب و هوای گرمسیری که در تمامی طول سال پشه‌ها وجود دارند به طور دائم چرخه انتقال ویروس بین پشه‌ها و حیوانات مخزن صورت می‌گیرد.

در آب و هوای معتدل این امکان وجود دارد که ویروس هر سال از خارج از محل به این منطقه وارد شود (مانند توسط پرندگان مهاجر از مناطـق استوایی)، یا در برخی مناطق در تمامی طول زمستان زنده بمانند. مکانیسم‌های احتمالی بقای ویروس در زمستان عبارتند از: (مراجعه به شکل‌های ۶-۳۸ و ۷-۳۸) ۱) پشه‌هایی که به خواب زمستانی رفته و به هنگام فعالیت مجدد پرندگان را آلوده می‌سازند. ۲) در طی فصل زمستان ویروس‌ها به صورت مخفی در بدن پرندگان، حشرات یا پستانداران ممکن است باقی بمانند. ۳) مهره‌داران خونسرد مانند مارها، لاک‌پشت، سوسمارها، تمساح‌ها و قورباغه‌ها به عنوان مخزن زمستانی ویروس ممکن است عمل نمایند. پشه‌هایی که از مارهای آلوده تغذیه می‌کنند، نیز آلوده گشته و توانایی انتقال ویروس را دارند.



شکل ۷-۳۸. چرخه کلی انتقال فلاوی‌ویروس که از طریق کنه منتقل می‌شوند و میزبان مرحله لاروی، نمف و کنه بالغ را نشان‌می‌دهد. این ویروس طی مراحل متوالی زندگی کنه در مرحله‌پوست‌اندازی و همچنین از طریق تخم کنه‌های بالغ منتقل می‌شود. در انتقال ویروس هم کنه‌های نر و هم ماده نقش دارند. ویروس آنسفالیت منتقله توسط کنه ممکن است به کنه‌های غیرآلوده که از یک میزبان مهره‌دار به کنه‌های غیرآلوده‌ای که از آن تغذیه می‌کنند، انتقال یابد بدون اینکه در میزبان ویرمی ایجاد نماید.

تب زرد (Yellow Fever)

ویروس تب زرد عضوی از خانوادهٔ فلاوی‌ویروس است. تب زرد بیماری حاد تب‌داری است که توسط پشه انتقال می‌یابد و تنها در آفریقا و آمریکای مرکزی و جنوبی (مراجعه به شکل ۲-۳۸) رخ می‌دهد. موارد شدید بیماری با درگیری کبد و نقص کلیوی و خونریزی با میزان مرگ و میر بالا مشخص می‌شود.

براساس آنالیز توالی حداقل ۷ ژنوتیپ از ویروس تب زرد شناسایی شده که ۵ ژنوتیپ در آفریقا و دو ژنوتیپ در آمریکای جنوبی دیده می‌شود. تنها یک سروتیپ وجود دارد.

تکثیر ویروس تب زرد در انواع مختلفی از حیوانات و در پشه‌ها صورت می‌گیرد و در تخم‌مرغ جنین‌دار و در کشت سلولی حاصل از جنین تخم‌مرغ و در کشت‌های سلولی میمون، انسان، هامستر و پشه رشد و تکثیر می‌یابد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

ویروس تب زرد از راه پوست وارد بدن می‌شود و سپس به غدد لنفاوی مجاور منتشر شده و در آنجا تکثیر می‌یابد، سپس از غدد لنفاوی وارد خون می‌شود و در کبد، طحال، کلیه، مغز استخوان و میوکارد متمرکز می‌شود و ممکن است به مدت چند روز در این محل باقی بماند. در طی عفونت اولیه در خون‌وجود دارد.

به خاطر لوکالیزه‌شدن و تکثیر ویروس در اندام خاص زخم‌های تب زرد ایجاد می‌شود. عفونت‌ها ممکن است باعث ایجاد ضایعات نکروتیک در کبد و کلیه گردند. تغییرات دژنراتیو در طحال، غده‌های لنفاوی و قلب نیز اتفاق می‌افتد. بیماری جدی از طریق خونریزی و کولاپس عروقی مشخص می‌شود. ویروس به میوکارد آسیب می‌رساند که ممکن است نقشی در ایجاد شوک داشته باشد.

یافته‌های بالینی

دوره کمون بیماری تب زرد ۶-۳ روز است. در هنگام‌شروع ناگهانی بیماری تب، لرز، سردرد و کمردرد، گیجی‌و درد عضلانی وجود دارد و متعاقب آن تهوع، استفراغ و برادی‌کاردی رخ می‌دهد. در طی شروع دوره عفونت که‌چند روز به طول می‌انجامد بیمار ممکن است به ویرمی‌مبتلا شده و به عنوان مخزن عفونت برای پشه‌ها عمل نماید. اکثر بیماران در این مرحله بهبود می‌یابند اما در ۱۵ درصدموارد وارد مرحله بدحالی شده که با ظهور مجدد تب بالاو شروع یرقان، نارسایی کلیه و علائم هموراژیک همراه‌می‌باشد. استفراغ به دلیل خون تغییر یافته ممکن‌است سیاهرنگ باشد. هنگام پیشرفت بیماری به سمت‌مرحله شدید (نقص کلیه - کبد) میزان مرگ و میربالاست (۲۰ درصد یا بیشتر) که به خصوص در میان‌بچه‌های جوان و بالغین این مسئله مشاهده می‌شود.مرگ در روز ۱۰-۷ بیماری اتفاق می‌افتد. آنسفالیت‌نادر می‌باشد.

به عبارت دیگر عفونت ممکن است خفیف باشد و تشخیص داده نشود. بدون توجه به‌شدت بیماری، این بیماری هیچ عارضه‌ای ایجاد نمی‌کند و بیماران یا کاملاً بهبود یافته یاجان خود را از دست می‌دهند.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) جداسازی یا شناسایی ویروس

آنتی‌ژن یا اسید نوکلئیک ویروسی را از طریق روش‌های ایمونوهیستوشیمی، الایزا یا PCR می‌توان در نمونه‌های بافتی شناسایی نمود. ویروس را ممکن است در ۴ روز اول بعد از تهاجم از خون جدا کرد یا از بافت قبل از مرگ از طریق تلقیح داخل مغزی موش یا با استفاده از سل لاین‌ها به دست آورد.

ب) سرولوژی

IgM در طی اولین هفته بیماری ظاهر می‌شود. شناسایی آنتی‌بادی IgM از طریق الایزا، تشخیص اولیه را مطرح می‌سازد و تأیید قطعی براساس مشاهده افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده نمونه‌های سرمی مرحله حاد و نقاهت می‌باشد. الایزا جایگزین روش‌های سرولوژیکی قدیمی‌تر مثل مهار هماگلوتیناسیون (HI) شده است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی مهارکنندهٔ هماگلوتیناسیون ابتدا ظاهر می‌شوند و سپس به سرعت آنتی‌بادی‌های ضدسایر فلاوی‌ویروس‌ها ظاهر می‌شوند.

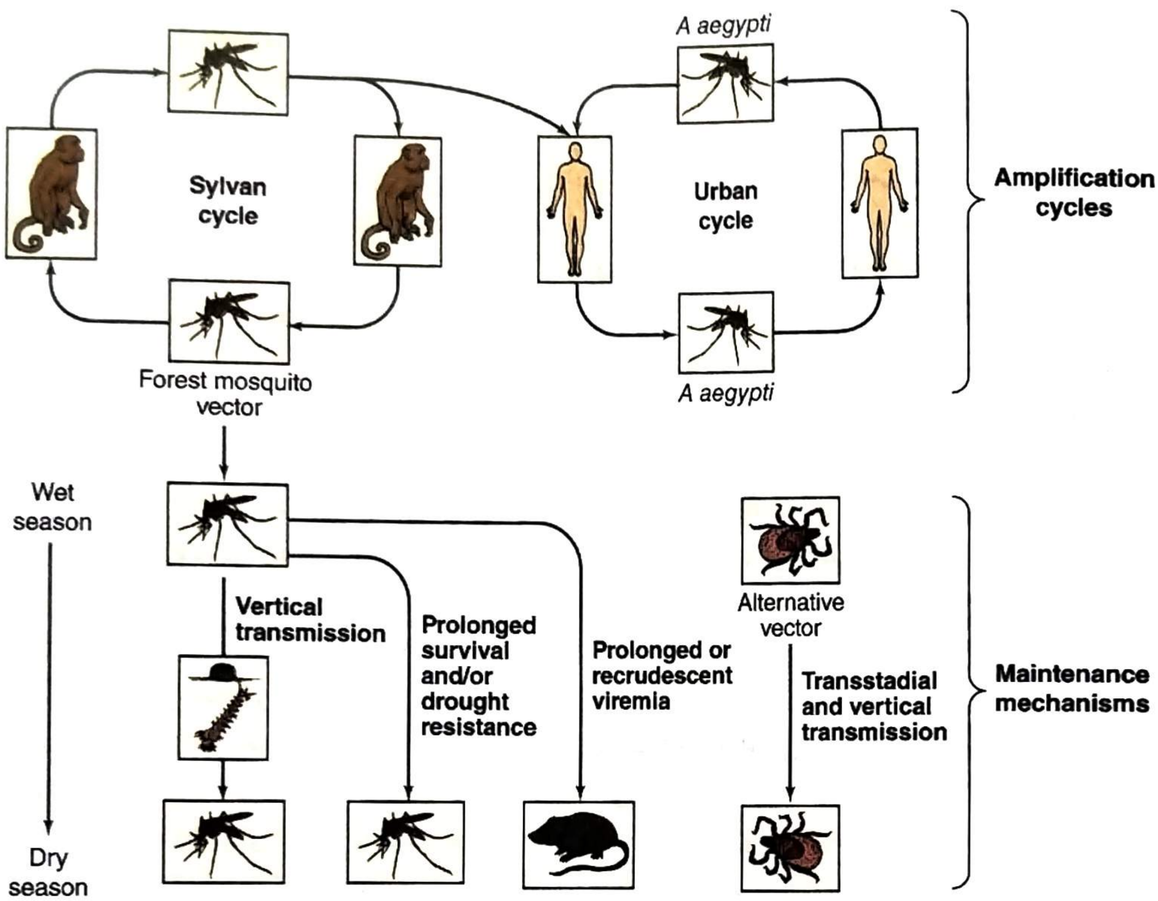
ایمنی

حدود یک هفته پس از ظهور بیماری آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ظاهر می‌شوند و در پاکسازی ویروس نقش مهمی دارند. بیمارانی که زنده می‌مانند آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را تا پایان عمر دارند و مصونیت کامل علیه بیماری ایجاد می‌کنند. اثبات حضور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تنها تست کارا در تشخیص ایمنی در برابر تب زرد است.

اپیدمیولوژی

برای ویروس تب زرد دو چرخه اپیدمیولوژیک مهم شناسایی شده است: ۱) تب زرد شهری یا تب زرد اپیدمیک کلاسیک ۲)تب زرد جنگلی یا سیلواتیک[1] [مرتبط با حیوانات وحشی] (شکل ۸-۳۸). در چرخه تب زرد شهری، انتقال فرد به فرد از طریق پشه‌های اهلی Aedes صورت می‌گیرد. در نیمکرهٔ غربی و غرب آفریقا، در مجاورت محل سکونت انسان پشه Aedes aegypti که در آب‌های راکد تجمع می‌یابد، تخم‌ریزی می‌کند. در مناطقی که افراد حساس به این مناطق رفت و آمد می‌کنند افزایش چرخهٔ انتقال تب زرد مشاهده می‌شود. در نواحی که پشه Aaegypti حذف یا مهار می‌شود تب زرد شهری ناپدید می‌گردد.

1- Sylvatic



شکل ۸–۳۸. چرخهٔ انتقال ویروس تب زرد و دانگ. این ویروس‌ها دارای چرخه‌های انتقال بین حیوانات بوده که با دخالت ناقلین پشه‌های Aedes و پستانداران غیرانسانی صورت می‌گیرد. انتقال ویروس دانگ عمدتاً بین انسان و پشه Aedes aegypti که در آب‌های ساکن تخم‌ریزی می‌کنند صورت می‌گیرد. موارد تب زرد در انسان در اثر تماس با ناقلین پشه جنگلی ایجاد می‌شود و در ۵۰ سال گذشته هیچ موردی از تب زرد شهری که توسط پشه Aedes aegypti منتقل می‌شود، گزارش نشده است. در آفریقا، ناقلین پشه جنگلی مسئول انتقال ویروس از میمون به میمون و به انسان می‌باشند و در نواحی شهری و خشک پشه A.aegypti در انتقال ویروس نقش دارند.

تب زرد جنگلی اصولاً بیماری میمون‌هاست. در آمریکای جنوبی و آفریقا انتقال این بیماری بین میمون‌ها از طریق پشه‌های درختی (مانند Aedes، Haemagogus) صورت می‌گیرد. محل زیست این پشه‌ها در مناطق سایه‌دار و مرطوب جنگلی می‌باشد. عفونت در حیوانات ممکن است شدید یا خفیف باشد. این ویروس در پشه‌ها که در طول زندگی‌شان آلوده باقی می‌مانند تکثیر می‌یابد. اشخاصی مانند هیزم‌شکن‌ها، افرادی که گردو و فندق می‌چینند یا افرادی که جاده‌سازی می‌کنند و در تماس با پشه‌های جنگلی می‌باشند، در معرض آلودگی قرار دارند.

در شرق آسیا و هند ناقلین این بیماری یعنی پشه A.aegypti گستردگی وسیعی دارند، اما از این نواحی تب زرد گزارش‌نشده است.

به دلیل واکسینه نشدن، بسیاری از افراد نسبت به بیماری، هنوز تب زرد هزاران نفر را در سراسر جهان آلوده کرده و منجر به مرگ و میر می‌گردد. تخمین می‌زنند که تب زرد سالانه ۲۰۰ هزار نفر را آلوده می‌کند که حدود ۳۰ هزار نفر می‌میرند. اکثریت موارد شیوع (حدود ۹۰ درصد) در آفریقا رخ می‌دهد. اپیدمی‌ها معمولاً در نواحی خاصی، مثل مناطق مرطوب و نیمه مرطوب ساوانا در جنگل‌های پرباران (چرخهٔ جنگلی ویروس تب زرد در جمعیت بزرگ میمون‌ها برقرار است) اتفاق می‌افتد. در آفریقا نسبت آلودگی به بیماری بالینی در زمان اپیدمی‌ها، از ۲۰ به ۱ تا ۲ به ۱ متفاوت است. تمامی گروه‌های سنی حساس هستند.

در آمریکا تب زرد چرخهٔ اپیدمیولوژیک جنگلی مشخصی را نشان می‌دهد. بیشتر موارد بیماری در پسران و مردان سنین ۴۵–۱۵ سال که فعالیت‌های کشاورزی یا جنگلی دارند، مشاهده می‌شود.

درمان، پیشگیری و کنترل

برای بیماری تب زرد هیچ درمان ضد ویروسی وجود ندارد.

برنامه‌های مهم مبارزه با پشه سبب شده که تب زرد شهری به کلی از آمریکای جنوبی ریشه‌کن گردد. با این حال در بسیاری از مناطق افریقا کنترل ناقل عملی نیست. در سال ۱۹۰۵ درآمریکا آخرین مورد اپیدمی بیماری تب زرد گزارش گردید.با وجود این، امروزه به علت مسافرت‌های هوایی که در مدت کمی انجام می‌شوند، در هر جا که پشه A. aegypti وجود دارد،خطر بروز تب زرد وجود دارد. در بیشتر کشورها، مسافرانی که قصد ورود به مناطق آندمیک دارند، ۱۰ روز قبل از ورود یا خروج از منطقهٔ آندمی تحت کنترل و واکسیناسیون قرار می‌گیرند.

جهت تهیه واکسن ویروس زندهٔ ضعیف شده سویه 17D ویروس تب زرد نمونهٔ مناسب می‌باشد. در طی پاساژهای متوالی سویه بیماریزای تب زرد در کشت‌های بافتی سویه 17D که نسبتاً غیربیماریزاست، شناسایی شد. این سویه در احشاء یا سیستم عصبی قدرت بیماریزایی را از دست داده و به مدت بیش از ۷۰ سال به عنوان واکسن مورد استفاده قرار گرفته است.

توالی ژنومی سویه بیماریزای Asibi ویروس تب زرد به دست آمده و با سویه 17D مورد مقایسه قرار گرفته است.این دو سویه ویروس در بیش از ۲۴۰ کشت متوالی با هم اختلاف دارند. در ۶۸ مکان نوکلئوتیدی ژنوم RNA دو ویروس (به طول ۱۰۸۶۲ نوکلئوتید) با هم تفاوت دارند که این مسئله موجب ایجاد ۳۲ اسید آمینه متفاوت شده است.

واکسن در تخم‌مرغ تهیه شده و به صورت پودر خشک توزیع می‌گردد. واکسن حاوی ویروس زنده باید در جای سرد نگهداری شود. یک دوز واحد واکسن، پاسخ آنتی‌بادی خوبی در بیش از ۹۵ درصد از افراد واکسینه شده ایجاد می‌کند که به مدت حداقل ۳۰ سال پایدار می‌ماند. بعد از واکسیناسیون، ویروس تکثیر یافته و می‌توان از خون، قبل از اینکه آنتی‌بادی‌ها تشکیل شوند،جدا کرد.

تجویز این واکسن در اطفال زیر ۹ ماه، حاملگی و افرادی که نقص ایمنی دارند (مانند مبتلایان به ایدز که تعداد سلول‌های CD4 آنها کم است، بدخیمی و پیوند عضو) منع شده است.

واکسن 17D بی خطر می‌باشد. بیش از ۴۰۰ میلیون دوز واکسن تب زرد تجویز شده است و واکنش‌های شدید بسیار نادر هستند. در سراسر جهان حدود ۲ مورد بیماری عصبی ناشی از واکسن (آنسفالیت پس از واکسن) گزارش شده که بیشتر آنها در شیرخواران رخ داده است. در سال ۲۰۰۰ سندرم وخیمی تحت عنوان بیماری احشایی ناشی از واکسن تب زرد گزارش شد. کمتر از ۲۰ مورد نقص در سیستم چند عضوی در دریافت‌کنندگان واکسن در سراسر جهان گزارش شده است.

مؤثرترین روش پیشگیری از تب زرد واکسیناسیون است، زیرا تب زرد بیماری بالقوه شدیدی بوده و مرگ و میر بالایی دارد و همچنین هیچ درمان اختصاصی برای آن وجود ندارد.

بیماری دانگ (Dengue)

بیماری دانگ (تب استخوان‌شکن) عفونتی است که توسط پشه منتقل می‌شود و با تب، درد مفاصل، درد عضلانی، التهاب غدد لنفاوی و راش مشخص می‌شود. عامل بیماری یک فلاوویروس می‌باشد. شکل شدیدی از بیماری که سندرم شوک دانگ یا تب هموراژیک نامیده می‌شود، عمدتاً کودکان را مبتلا می‌سازد. بیماری دنگ در بیش از ۱۰۰ کشور به صورت اندمیک وجود دارد.

یافته‌های بالینی

طی ۷-۴ روز (از ۳ تا ۱۴ روز متغیر است) پس از گزش پشه آلوده علایم بالینی شروع می‌شود. تب ممکن است ناگهانی ظاهر شود و یا اینکه علایم اولیه به صورت بیقراری، لرز و سردرد تظاهر یابد. درد به زودی توسعه می‌یابد و به خصوص در کمر، مفاصل، عضلات و کرهٔ چشم دیده می‌شود. تب در طی ۷-۲ روز به دلیل افزایش تعداد ویروس افزایش می‌یابد. درجه حرارت بدن بیمار پس از ۸-۵ روز به حالت طبیعی برگشته و یا ممکن است در روز سوم بیماری کاهش یابد و مجدداً در روز ۸-۵ افزایش یابد (حالت Saddle back). از ویژگی‌های بارز این بیماری درد عضلات و درد عمیق استخوان‌ها یا تب استخوان شکن می‌باشد. در روز سوم یا چهارم بیماری ممکن است راش به صورت ماکولوپاپولار یا مخملک ظاهر شده و به مدت ۵-۱ روز ادامه یابد. بیماری به صورت خودمحدودشونده است. دورهٔ نقاهت بیماری ممکن است چندین هفته ادامه داشته باشد، اما عوارض بیماری و مرگ و میر نادر است. این بیماری به خصوص در نوجوانان به صورت بیماری تب‌دار خفیفی است که به مدت کوتاهی ادامه دارد.

تب هموراژیک دانگ یا سندرم شوک دانگ، سندرمی شدید است ممکن است در افرادی رخ دهد که آنتی‌بادی غیرفعال مانند آنتی بادی مادری دریافت نموده‌اند یا به صورت آندوژن آنتی‌بادی غیرهم‌تیپ دانگ در آنها تولید شده باشد. اگرچه علایم اولیه در سندرم تب هموراژیک دانگ مشابه بیماری دانگ است، اما به طور ناگهانی وضعیت بیمار وخیم‌تر می‌شود. علامت بارز پاتولوژیکی تب هموراژیک دانگ افزایش نفوذپذیری رگ‌ها به

همراه نشت پلاسما به فضاهای بین‌بافتی به همراه افزایش سطح سیتوکین‌های وازاکتیو است و میتواند منجر به ایجاد شوک خطرناک و تهدیدکننده حیات در برخی بیماران شود.

تشخیص آزمایشگاهی

روش RT-PCR برای شناسایی سریع و سروتایپینگ ویروس دانگ در سرم مرحله حاد در طی دوره تب در دسترس می‌باشد. جداسازی ویروس مشکل می‌باشد. روش جدید براساس تلقیح رده سلولی پشه با سرم بیمار همراه با آزمایشات اسید نوکلئیک جهت شناسایی ویروس می‌باشد.

به دلیل واکنش متقاطع آنتی‌بادی‌های IgG با آنتی‌ژن‌های هترولوگ فلاوی‌ویروس تشخیص سرولوژیک پیچیده می‌باشد. روش‌های مختلفی در دسترس می‌باشند. شایع‌ترین روشهایی که بکار می‌روند شامل: شناسایی پروتئین اختصاصی ویروس E/M (Envelope/ Membrane) با IgG-ELISA یا IgM و تست مهار هماگلوتیناسیون می‌باشد. چند روز پس از ایجاد بیماری میزان آنتی‌بادی‌های IgM افزایش می‌یابد. نقاهت طی مدت یک هفته بعد از تهاجم دانگ آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و مهارکنندهٔ هماگلوتیناسیون ظاهر می‌شوند. افزایش بارز در تیتر آنتی‌بادی طی آنالیز سرم بیمار در مراحل حاد و نقاهت، موثق‌ترین شاهد مبنی بر عفونت فعال دانگ است.

ایمنی

حداقل ۴ سروتیپ آنتی‌ژنی از این ویروس وجود دارد که براساس تست‌های خنثی‌سازی و مولکولی شناسایی می‌گردند. عفونت سبب ایجاد مصونیت علیه همان سروتیپ تا پایان عمر می‌گردد، اما مدت ایمنی متقاطع بین سروتیپ‌ها کوتاه می‌باشد. عفونت مجدد با ویروسی از سروتیپ متفاوت بعد از حمله اولیه بیماری ممکن است به بیماری شدید (تب هموراژیک دانگ) منجر گردد.

بیماریزایی سندرم شدید احتمالاً در ارتباط با آنتی‌بادی قبلی بیماری دانگ می‌باشد. فرض بر این است که طی چند روز پس از عفونت ثانویه دانگ کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی تشکیل شده و افزایش آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده، عفونت تعداد بیشتری از سلول‌های تک‌هسته‌ای را تحریک می‌کنند و به دنبال آن سبب رهایی سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای پیش‌برنده‌فرآیند انعقاد و در نتیجه انعقاد داخل عروقی منتشر که درسندرم تب هموراژیک دانگ می‌گردند. پاسخ‌های ایمنی سلولی متقاطع با ویروس تب دانگ ممکن است در این مورد نقش داشته باشد.

اپیدمیولوژی

در تمامی نواحی گرمسیری جهان ویروس‌های دانگ پراکنده‌اند (مراجعه به شکل ۲-۳۸). در سراسر جهان در بیشتر مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری که پشه Aedes حضور دارد، به صورت آندمیک می‌باشند. در قاره آمریکا در ۲۰ سال گذشته بیماری دانگ اپیدمیک به عنوان معضلی مطرح می‌باشد. در سال ۱۹۹۵ در آمریکای مرکزی و جنوبی بیش از ۲۰۰ هزار مورد بیماری دانگ و بیش از ۵۵۰۰ مورد تب هموراژیک دانگ رخ داده است. تغییرات الگوی بیماری دانگ احتمالاً در ارتباط با رشد سریع جمعیت شهرنشین و تراکم جمعیت و عدم تلاش‌های مداوم جهت مبارزه و ریشه کنی حشرات می‌باشد.

در سال ۲۰۰۸ بیماری دانگ مهم‌ترین بیماری ویروسی منتقله از طریق پشه در انسان بوده است. سالانه در سراسرجهان حدود ۵۰ میلیون مورد یا بیشتر بیماری دانگ اتفاق می‌افتد که ۴۰۰ هزار مورد به صورت تب هموراژیک دانگ‌ظاهر می‌شود و عامل مهم مرگ و میر کودکان در چندین‌کشور آسیایی می‌باشد.

خطر سندرم تب هموراژیک در اولین عفونت دانگ حدود ۰/۲ درصد می‌باشد، اما در عفونت با سروتیپ دوم ویروس دانگ حداقل ۱۰ برابر بیشتر می‌باشد. میزان کشندگی تب هموراژیک دانگ می‌تواند به ۱۵ درصد نیز برسد، اما با درمان مناسب می‌تواند به ۱ درصد کاهش یابد.

نسبت عفونت‌های مخفی به آشکار متفاوت بوده، اما در عفونت‌های اولیه ممکن است حدود ۱۵ به ۱ باشد ولی در عفونت‌های ثانویه این نسبت کمتر می‌باشد.

در جوامع شهری، اپیدمی‌های دانگ ناگهانی و شدید بوده و جمعیت زیادی را مبتلا می‌کند. در فصول بارانی هنگامی که پشه A. aegypti به میزان زیادی وجود دارد این اپیدمی‌ها شروع می‌شود (شکل ۸-۳۸). پشه‌ها در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری در مخازن آب و یا درختان مجاور محل سکونت انسانها تخم‌ریزی می‌کنند.

در نیمکرهٔ غربی پشه **A. aegypti** ناقل مهم بیماری دانگ می‌باشد. پشه ماده هنگامی که از انسان مبتلا به ویرمی خونخواری می‌کند، آلوده می‌گردد. پس از طی ۱۴-۸ روز پشه‌ها عفونی می‌شوند و هنگامی که پشه آلوده شد، احتمالاً تا پایان عمر (یک تا ۳ ماه) آلوده می‌ماند. در مناطق گرمسیری‌به علت حضور مداوم پشه‌ها در تمامی طول سال بیماری قابلیت انتقال دارد.

جنگ جهانی دوم در انتشار ویروس دانگ از جنوب شرقی آسیا به ژاپن و جزایر اقیانوس آرام نقش مؤثری داشته است. سال‌ها در آمریکا تنها تیپ ۲ ویروس دانگ وجود داشته است. در سال

۱۹۷۷ ویروس تیپ یک دانگ برای اولین بار در نیمکرهٔ غربی دیده شد. در سال ۱۹۸۱ در نیمکره غربی ویروس تیپ ۴ دانگ و در سال ۱۹۹۴ ویروس تیپ ۳ دانگ شناسایی شد. این ویروس همچنین در آمریکای مرکزی و جنوبی مشاهده شده است و در بسیاری از کشورها تب هموراژیک دانگ به صورت اندمیک درآمده است.

بیماری دانگ آندمیک در مکزیک و کارائیب که پشه A.aegypti در ماه‌های تابستان شیوع دارند، تهدید جدی برای ایالات متحده آمریکا است. افزایش اپیدمی‌های بیماری دانگ در مناطق گرمسیری با تعداد بیمارانی که به آمریکا وارد می‌شوند مرتبط است. در سال ۲۰۱۰، ویروس دانگ به عنوان عامل مهم ایجاد تب در میان مسافرانی که از Caribbean، آمریکای لاتین و آسیا برمی‌گشتند محسوب می‌شود. اولین عفونت منطقه‌ای اکتسابی تب هموراژیک دانگ در ایالات متحده در سال ۲۰۰۵ در تگزاس جنوبی شناسایی شد. از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰، ۲۸ مورد از ویروس دانگ کسب شده از منطقه در Key West فلوریدا ایجاد شد.

در سال ۱۹۸۵، در تگزاس A.albopictus (پشه‌ای با منشأ آسیایی) مشاهده شد و در سال ۱۹۸۹ در تمامی مناطق جنوب شرقی آمریکا که ناقل مهم ویروس دانگ A. aegypti بود، پخش شد. برخلاف پشه A. albopictus در سراسر زمستان تا عرض ۴۲ درجه شمالی زنده مانده و در آمریکا خطر اپیدمی بیماری دانگ را افزایش می‌دهد.

درمان و کنترل

هیچ درمان دارویی ضد ویروسی وجود ندارد. تب هموراژیک دانگ را با جایگزینی مایعات می‌توان درمان نمود. واکسن وجود ندارد اما تحقیقات برای طراحی واکسن ادامه دارد. تهیه واکسن مشکل است، زیرا واکسن علیه این ویروس باید بتواند در برابر هر ۴ سروتیپ ویروسی مصونیت ایجاد نماید. آنتی‌بادی‌های درمانی دارای قابلیت خنثی‌سازی ژنوتیپ‌های چندگانهٔ ویروس دانگ در حال توسعه هستند.

کنترل [بیماری] به تدابیر اتخاذ شده جهت حذف مکان‌های تولید مثل و استفاده از حشره‌کش‌ها دارد. پنجره و درب می‌تواند تماس با [حشرات] ناقل را کاهش دهد.

آنسفالیت بونیاویروسی

این خانواده شامل بیش از ۳۰۰ ویروس می باشد که اکثراً توسط بندپایان منتقل می‌شوند. ذرات ویروسی کروی شکل و دارای RNA سه قسمتی، تک زنجیره‌ای و به صورت پلاریته - منفی یا ambisense با اندازهٔ کلی ۱۹kb–۱۱ می‌باشند. قطر این ذرات ۱۲۰–۸۰ نانومتر می‌باشد. پوشش بونیاویروس‌ها دو گلیکوپروتئین دارد. برخی از انواع این ویروس‌ها، در انسان و حیوانات، آنسفالیت منتقله توسط پشه ایجاد نموده و برخی دیگر نیز تب‌های هموراژیک ایجاد می کنند. در برخی از پشه‌ها انتقال از طریق تخم نیز صورت می‌گیرد. انتقال برخی از این ویروس‌ها توسط پشه خاکی صورت می گیرد. بیماری سندرم ریوی هانتاویروس در آمریکا توسط ویروس‌های منتقله از جوندگان ایجاد می‌شود. فعالیت بونیاویروس‌ها توسط حرارت، دترجنت‌ها، فرمالدئید و pH پایین از بین می رود و برخی نیز دارای فعالیت هماگلوتیناسیون می‌باشند (مراجعه به شکل ۱–۳۸).

کمپلکس ویروس آنسفالیت کالیفرنیا شامل ۱۴ بونیاویروس با تشابه آنتی‌ژنی می‌باشند که در جنس ارتوبونیا ویروس این خانواده قرار دارند. یکی از این ویروس‌ها La Crosse می‌باشد که یک پاتوژن مشخص انسانی در ایالت متحده آمریکا می‌باشد (مراجعه به جدول ۲–۳۸). ویروس La Crosse در کودکان به ویژه در میانهٔ غربی فوقانی عامل مهم آنسفالیت و مننژیت آسپتیک می‌باشد. بیشتر موارد بیماری در کودکان کمتر از ۱۶ سال و در جولای و سپتامبر (خرداد تا شهریور) اتفاق می‌افتد. سالانه حدود ۱۰۰–۸۰ مورد آنسفالیت LaCrosse گزارش می‌شود.

انتقال این ویروس‌ها احتمالاً توسط پشه‌های مختلف جنگلی و به طور عمده توسط Aedes triseriatus و پستانداران کوچکی مانند سنجاب و خرگوش صورت می‌گیرد. انسان به طور تصادفی با این ویروس‌ها آلوده می‌شود. این ویروس در طی زمستان و در تخم‌های پشه‌های ناقل وجود داشته و از طریق تخم به نسل‌های بعدی منتقل می‌گردد و پشه‌های بالغ که بدین طریق آلوده می‌شوند، قادرند با نیش‌زدن ویروس را انتقال دهند.

حدوداً در نیمی از بیماران، بیماری به صورت ناگهانی ایجاد می‌شود و میزان مرگ و میر تقریباً ۱ درصد است. ظهور عفونت ویروسی آنسفالیت کالیفرنیا ناگهانی بوده و با سردرد شدید، تب و گاهی استفراغ، بیقراری و تشنج همراه می‌باشد. مننژیت آسپتیک کمتر معمول می‌باشد. با وجود دوران نقاهت طولانی بهبودی بیماری طی ۱۴–۱۰ روز حاصل می‌شود. عارضه عصبی ناشی از آن نادر است. برخی از عفونت‌ها برای هر مورد آنسفالیت وجود دارند. با تست‌های HI، الایزا یا خنثی‌سازی بر روی نمونه‌های حاد و دوران نقاهت تأیید سرولوژی بیماری انجام می‌شود.

تب پشهٔ خاکی (Sandfly fever)

تب پشه خاکی بیماری خفیفی است که توسط حشره منتقل می‌شود و معمولاً در کشورهای حوزه دریای مدیترانه، روسیه، ایران، پاکستان، هند، پاناما، برزیل و ترینیدا مشاهده می‌شود. در مناطق آندمیک بین ۲۰ و ۴۵ درجه عرض جغرافیایی پشه خاکی فلبوتوموس پاپاتاسی وجود دارد. تب پشه خاکی (که تب فلبوتوموس نیز نامیده می‌شود) توسط یک بونیا ویروس در جنس فلبوویروس، ایجاد می‌شود (مراجعه به جدول ۱-۳۸).

تب پشه خاکی توسط حشرهٔ ماده‌ای به طول چند میلی‌متر منتقل می‌شود، این حشره در تمامی طول سال در نواحی گرمسیری وجود دارد و تنها در فصول گرم در مناطق سردسیر مشاهده می‌شود. ویروس ممکن است از طریق تخم به نسل بعدی منتقل گردد.

این عفونت در نواحی آندمیک در دوران کودکی، شایع می‌باشد. اگر بالغینی که مصونیت ندارند (مانند نظامیان) به مناطق آندمیک وارد شوند، در بین افراد تازه وارد بیماری شیوع می‌یابد و گاهی با مالاریا اشتباه می‌گردد.

در انسان نیش پشه خاکی موجب ایجاد پاپول‌های کوچک خارش‌داری بر روی سطوح پوست می‌گردد که ممکن است تا ۵ روز باقی بماند. بعد از یک دورهٔ کمون ۳ تا ۶ روزه این بیماری به‌طور ناگهانی شروع شده و مدت کوتاهی در زمان بروز در خون مشاهده می‌شود. علایم بالینی بیماری شامل سردرد، بی‌قراری، تهوع، تب، التهاب ملتحمه چشم، ترس از نور، سفت‌شدن گردن و پشت و کاهش گلبول‌های سفید خون می‌باشد. بهبودی حاصل می‌گردد و درمان خاصی وجود ندارد.

پشهٔ خاکی شایعترین حشره‌ای است که در ارتفاع کمی از سطح زمین پرواز می‌کند. این پشه‌ها به دلیل اندازه کوچک به راحتی از تورهای پشه‌بند یا تور سیمی معمولی عبور می‌کنند. این حشره‌ها، شب‌ها تغذیه می‌کنند. در مناطق آندمیک پیشگیری از بیماری براساس مواد دافع حشرات در شب و استفاده از حشره‌کش‌ها پیرامون محل زندگی موجودات زنده و خانه‌ها می‌باشد.

تب دره ریفت (Rift Valley fever)

این بیماری توسط یک بونیاویروس از گروه فلبوویروس ایجاد می‌شود، بیماری در گوسفندان و سایر حیوانات اهلی ایجاد می‌شود. انسان به طور اتفاقی و ثانویه و در طی دوره‌های اپیدمی که در حیوانات اهلی در آفریقا و خاور میانه رخ می‌دهد، به این بیماری مبتلا می‌شود. همچنین در کارکنان آزمایشگاه نیز عفونت با این ویروس شایع می‌باشد.

اپیدمی‌های حیوانات (Epizootics) به طور دوره‌ای و متعاقب بارندگی سنگین که موجب خروج تخم‌ها از ناقل و مخزن اولیه (پشه‌های گونه Aedes) می‌گردد، رخ می‌دهد. ویرمی در حیوانات باعث آلودگی ناقلین و انتقال بیماری به انسان می‌شود. به طور اولیه، انتقال به انسان از طریق تماس با مایعات و خون حیوان آلوده و نیش پشه صورت می‌گیرد.

بیماری در انسان به صورت یک بیماری تب‌دار، خفیف و کوتاه‌مدت بوده و تقریباً همیشه بهبودی کامل بیماری حاصل می‌شود. عوارض بیماری شامل رینیت، آنسفالیت و تب هموراژیک می‌باشد. کاهش دائمی بینایی ممکن است در ۱۰-۱ درصد موارد اشخاص مبتلا به رینیت اتفاق بیفتد. حدود یک درصد بیماران آلوده می‌میرند.

تب دره ریفت در بیشتر کشورهای آفریقایی وجود دارد. در سال ۱۹۷۷ این بیماری در مصر انتشار یافت و به نابودی تعداد زیادی گاو و گوسفند و هزاران مورد بیماری در انسان با ۶۰۰ مورد مرگ منجر گردید. شیوع بالایی نیز در سال ۱۹۸۷ در آفریقای غربی و در سال ۱۹۹۷ در آفریقای شرقی رخ داد. در سال ۲۰۰۰ نخستین مورد انتشار این بیماری به خارج از آفریقا در عربستان سعودی و یمن گزارش شد.

تب شدید با ویروس سندرم ترومبوسیتوپنی

این ویروس در سال ۲۰۱۰ به عنوان عامل ایجاد کننده تب شدید توأم با سندرم ترومبوسیتوپنی در شمال شرقی و مرکز چین شناسایی گردید. این بیماری با تب، کاهش پلاکت، کاهش لوکوسیت و افزایش آنزیم‌های کبدی تظاهر می‌یابد. اعتقاد بر این است که بیماری از طریق کنه منتقل می‌شود ولی می‌تواند از فرد به فرد انتقال یابد. انسان‌ها به ندرت از نظر سرولوژیک مثبت هستند، ولی حیوانات اهلی از جمله گوسفند، گاو، خوک، جوجه و تا ۸۰٪ بزها اغلب سرم مثبت هستند. این بیماری دارای مرگ و میر ۱۲٪ است. تشخیص بر مبنای سرولوژی یا PCR با استفاده از نواحی بسیار حفاظت شدهٔ قطعات ژنومی L، M و S می‌باشد.

ویروس هارتلند

یک فلبوویروس جدید در خانواده بونیاویروس در سال ۲۰۱۲ در میسوری [آمریکای شمالی] کشف گردید و ویروس هارتلند

(Heartland virus) نامیده شد. هشت فرد آلوده در میسوری و تنسی [رودخانه‌ای در جنوب شرقی آمریکا]، همراه با یک مورد مرگ شناسایی شده است. بیماران تب، خستگی، بی‌اشتهایی، حالت تهوع، یا اسهال را گزارش نموده و دارای لوکوپنی، ترومبوسیتوپنی، و سطح آنزیمی افزایش یافته هستند. به نظر می‌رسد که کنه‌های Lone Star ویروس را منتقل می‌کنند. ویروس دیگر متعلق به خانوادۀ فلبوویروس، Lone Star virus، از کنه‌های لون‌استار جدا شده‌اند و می‌توانند رده‌های سلولی انسانی را آلوده نمایند، ولی تاکنون مورد انسانی‌ای از آن گزارش نشده است.

تب کنه‌ای کلرادو (Colorado tick fever)

ویروس تب کنه‌ای کلرادو از اعضای خانوادۀ رئوویریده می‌باشند (به فصل ۳۷ مراجعه شود) و در جنس کولتی‌ویروس طبقه‌بندی می‌گردد. سایر اعضای خانوادۀ رئوویریده شامل ویروس‌های بیماری اسب آفریقایی و بیماری زبان آبی در جنس اربی‌ویروس قرار دارند. اورتورئوویروس‌ها و روتاویروس‌ها ناقلین بندپا ندارند.

تب کنه‌ای کلرادو به نام‌های تب کوهستان یا تب کنه‌ای نیز نامیده می‌شود که توسط کنه منتقل می‌شود (مراجعه به جدول ۱–۳۸). این ویروس از نظر آنتی‌ژنی با سایر ویروس‌ها متفاوت است و تنها یک تیپ آنتی‌ژنی از این ویروس شناسایی شده است.

تب کنه‌ای کلرادو، بیماری خفیف و تب‌دار و بدون راش می‌باشد. دورۀ کمون بیماری ۶–۴ روز بوده، شروع بیماری بصورت ناگهانی و با احساس لرز و درد عضلانی همراه است. علایم بیماری شامل سردرد، درد عمیق چشم، درد عضلات و مفاصل، کمردرد و تهوع و استفراغ می‌باشد. بروز تب معمولاً به صورت دو مرحله‌ای است. بیمار بعد از گذشت دو روز اول بیماری احساس بهبودی می‌کند و سپس علایم بیماری مجدداً ظاهر شده و به مدت بیش از ۴–۳ روز ادامه می‌یابد. در انسان این بیماری خودمحدود شونده است (مراجعه به جدول ۲–۳۸).

ممکن است با تلقیح خون کامل به کشت‌های سلولی، ویروس ایزوله گردد. ویرمی ممکن است به مدت ۴ هفته یا بیشتر ادامه یابد. تست‌های RT-PCR می‌تواند RNA ویروسی را در گلبول‌های قرمز و در پلاسما شناسایی نماید. در طی هفته دوم بیماری آنتی‌بادی‌های نوترالیزان (خنثی‌کننده) ظاهر می‌گردند که می‌تواند از طریق تست‌های کاهش پلاک شناسایی گردند. آزمایشات سرولوژی دیگر شامل تست‌های آنتی‌بادی فلورسنت و الایزا می‌باشد. تصور می‌شود که یک بار ابتلاء به این ویروس ایمنی طولانی‌مدت ایجاد می‌کند.

سالانه چند صد مورد گزارش تب کنه‌ای کلرادو وجود دارد، اما تصور بر این است که تنها قسمتی از موارد کلی می‌باشد. بیماری محدود به مناطقی می‌باشد که کنه درختی Dermacentor andersoni وجود دارد. این مناطق شامل ایالت متحده غربی و جنوب غربی کانادا می‌باشد. معمولاً بیماران در مناطقی که کنه‌ها به میزان زیاد وجود دارند قبل از شروع علایم بیماری حضور داشته‌اند. بیشتر موارد بیماری در مردان بالغ که بیشترین تماس را با کنه‌ها دارند، مشاهده می‌شود. در طبیعت کنه چوب درماستنور آندرسونی می‌تواند حامل این ویروس باشد. کنه مخزن واقعی ویروس است و ویروس از طریق تخم کنه ماده بالغ منتقل می‌شود. عفونت طبیعی در جوندگان اتفاق می‌افتد و جوندگان به عنوان میزبان‌هایی برای مراحل نابالغ کنه عمل می‌کنند.

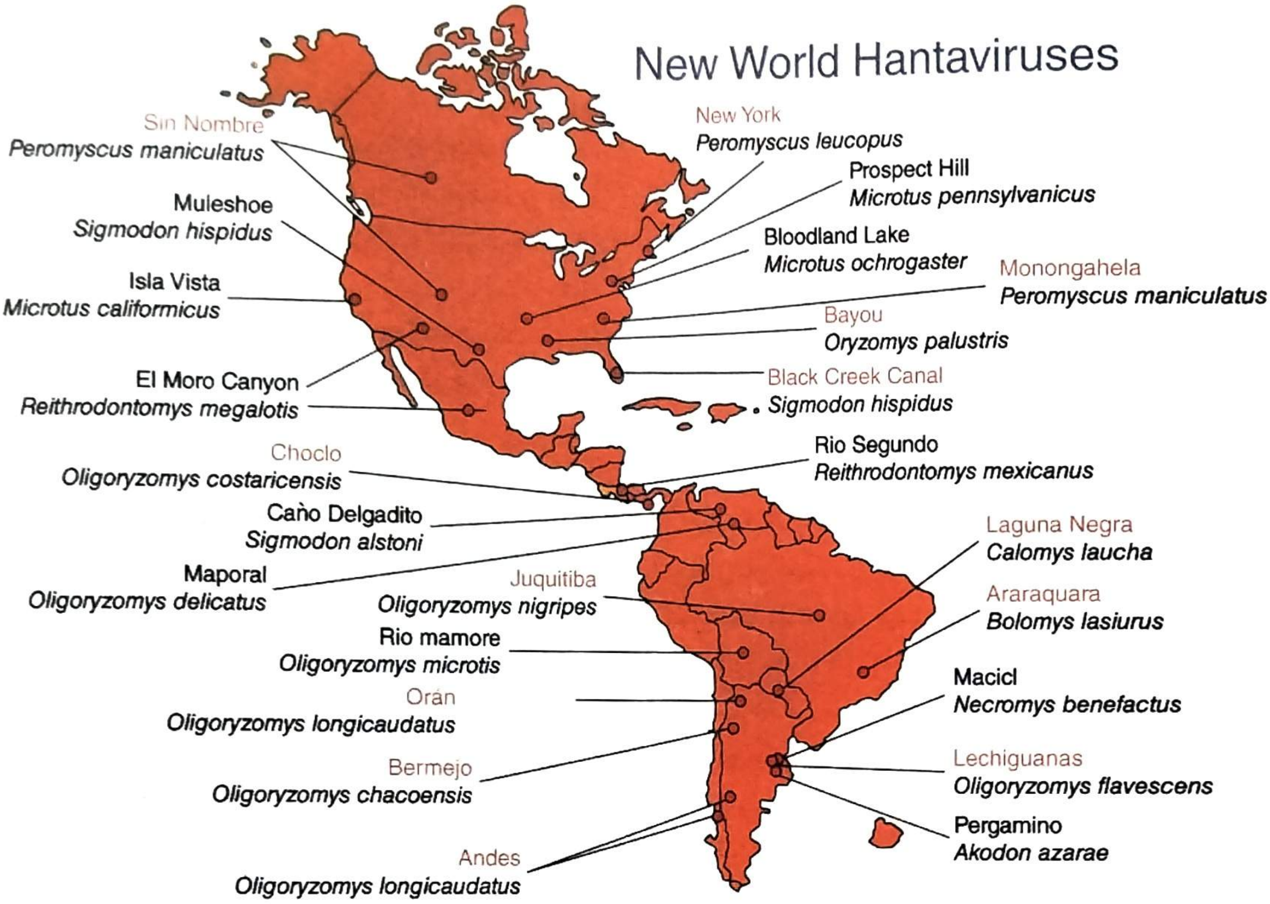
درمان خاصی وجود ندارد. پیشگیری از این بیماری با اجتناب از ورود به مناطق آلوده به کنه و استفاده از لباس‌های محافظت‌کننده یا مواد شیمیایی دافع حشرات انجام می‌شود.

تب‌های هموراژیک که توسط جوندگان منتقل می‌شوند

تب‌های هموراژیک مشترک بین انسان و حیوان منتقله توسط جوندگان شامل: تب هموراژیک آسیایی (ویروس Hantaan و ویروس Seoul)، تب هموراژیک آمریکای جنوبی (ویروس‌های Machupo ،Junin) و تب آفریقایی (ویروس Lassa) می‌باشد. در آمریکایی‌ها هانتاویروس‌ها سندرم ریوی هانتاویروس (مانند ویروس Sin Nombre) نیز ایجاد می‌کنند. مخازن طبیعی و روش‌های انتقال ویروس‌های ماربورگ و ابولا (تب هموراژیک آفریقایی) تاکنون شناسایی نشده است، اما تصور می‌شود که توسط خفاش‌ها یا جوندگان این ویروس‌ها منتقل می‌گردند. عواملی که این بیماری‌ها را ایجاد می کنند در گروه‌های بونیاویروس، آرناویروس و فیلوویروس قرار دارند (مراجعه به جدول ۱–۳۸).

بیماری‌های بونیاویروس

هانتاویروس در جنس هانتاویروس و در خانوادۀ بونیاویریده طبقه‌بندی می‌شود. در سراسر جهان هانتاویروس‌ها مشاهده



شکل ۹-۳۸. توزیع جغرافیایی هانتاویروس‌های دنیای جدید که در ارتباط با مخازن جونده است (به صورت ایتالیک نشان داده شده است). دیده شده که هانتاویروس‌ها بیماری‌زا می‌باشند و به رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.

می‌شوند و در انسان دو بیماری جدی و اغلب کشنده شامل تب خونریزی دهنده با سندرم کلیوی (HFRS) و سندرم ریوی هانتاویروس (HPS) را ایجاد می‌کند. تخمین می‌زنند که سالانه در سراسر جهان حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ هزار مورد عفونت هانتاویروس اتفاق می‌افتد. هانتاویروس‌های متعدد و مشخصی وجود دارند که هر کدام میزبان جوندهٔ اختصاصی دارند. در جوندگان در تمام طول عمر عفونت ناشی از این ویروس بدون اثرات مضر ادامه می‌یابد. ویروس از طریق استنشاق آئروسل‌های ترشحات جوندگان مانند ادرار، مدفوع و بزاق به انسان منتقل می‌گردد. وجود بیماری‌های مرتبط با هانتاویروس توسط توزیع جغرافیایی جوندگانی که مخزن بیماری هستند مشخص می‌گردد.

تب هموراژیک همراه با سندرم کلیوی

این بیماری یک عفونت حاد ویروسی بوده که در اشکال شدید بیماری موجب نفریت بینابینی و نقص کلیوی می‌گردد.

ویروس‌های Hantaan و Dobrava باعث بیماری شدیدی گردیده که در آسیا، (به خصوص در چین، روسیه و کره) و در اروپا به طور اولیه در بالکان اتفاق می‌افتد. هموراژی منتشر و شوک ممکن است اتفاق بیفتد که میزان کشندگی آن ۱۵-۵ درصد می‌باشد. شکل خفیف این سندرم در سراسر Eurasia توسط ویروس ایجاد می‌شود. شکل کلینیکی خفیف که Nephropathia epidemica می‌نامند توسط ویروس Puumala ایجاد می‌شود و در اسکاندیناوی شایع است. نفریت معمولاً بدون عوارض خونریزی‌دهنده برطرف می‌شود و میزان کشندگی آن کمتر از یک درصد می‌باشد.

موش‌های شهری نیز با این ویروس آلوده می‌شوند و انتشار این ویروس ممکن است توسط موش‌های موجود در کشتی‌های تجاری در سراسر دنیا رخ داده باشد. در آمریکابررسی‌های انجام شده بر روی موش‌ها نشان می‌دهد که این موش‌ها با ویروسی مشابه ویروس Hantaan نیز آلوده شده‌اند. همچنین ثابت شده

که موش‌های آزمایشگاهی که به این ویروس آلوده شده‌اند، در بروز اپیدمی ناشی از این ویروس در مراکز علمی در آسیا و اروپا نقش داشتند. در موش‌های آزمایشگاهی که در آمریکا پرورش یافتند، عفونت با ویروس مشابه ویروس Hantaan مشاهده نشده است. عفونت با ویروس مشابه Hantaan فقط در افرادی که به علت موقعیت شغلی با موش‌های آلوده تماس داشتند (مانند کارگران اسکله) مشاهده شده است.

HFRS روشی است که از درمان حمایتی استفاده می‌کند. پیشگیری وابسته به کنترل جوندگان و جلوگیری از در معرض مواد آلوده و فضولات جوندگان بودن است.

سندرم ریوی هانتاویروس

در آمریکا در سال ۱۹۹۳، شیوع بیماری شدید تنفسی که در حال حاضر سندرم ریوی هانتاویروس (HPS) می‌نامند، مشاهده شد که توسط هانتاویروس جدیدی به نام Sin Nombre virus ایجاد می‌شود. این ویروس، اولین هانتاویروسی بود که در شمال آمریکا بیماری ایجاد نمود و اولین ویروسی بود که در بزرگسالان به عنوان عامل سندرم اختلال ریوی شناخته شد. از آن زمان تاکنون در جوندگان آمریکای شمالی و جنوبی هانتاویروس‌های متعددی شناسایی شده است (مراجعه شود به جدول ۲-۳۸) (شکل ۹-۳۸).

موش گوزن (Peromyscus maniculatus) مخزن اولیه ویروس Sin Nombre می‌باشد. موش گوزن به طور وسیعی گسترده شده و حدود ۱۰ درصد از آنها شواهدی از عفونت با ویروس Sin Nombre را نشان دادند. هانتاویروس‌های دیگری که به عنوان عامل سندرم ریوی هانتاویروسی (HPS) در ایالات متحده شناخته شده‌اند شامل: ویروس نیویورک، ویروس کانال خلیج سیاه و ویروس Bayou می‌باشند که هر کدام میزبان جوندهٔ خاصی دارند. سندرم ریوی هانتاویروس در آمریکای جنوبی نسبت به ایالت متحده شایع‌تر می‌باشد. ویروس Andes یک هانتاویروس بوده و در آرژانتین و شیلی مشاهده می‌شود. ویروس Cholclo را در پاناما شناسایی کرده‌اند.

عفونت هانتاویروس‌ها شایع نمی‌باشد و عفونت‌های بدون علامت بالینی به خصوص با ویروس Sin Nombre غیرمعمول است. این بیماری معمولاً شدید بوده و میزان مرگ و میر آن ۳۰ درصد یا بیشتر می‌باشد که این میزان کشندگی به طور قابل توجهی از سایر عفونت‌های هانتاویروسی بیشتر می‌باشد. این بیماری با تب، درد عضلانی و سایر علایم مانند سرفه، سردرد، تهوع و استفراغ شروع می‌شود و ادم ریوی پیشرونده به دنبال آن اتفاق می‌افتد. هیچ گونه علائمی از خونریزی وجود ندارد. بیماریزایی ضایعات ریوی شناسایی نشده است، اما ممکن‌است بیانگر قابلیت افزایش نفوذپذیری مویرگ‌های ریوی‌باشد. در آندوتلیوم ریه، قلب، کلیه، لوزالمعده و بافت‌اسکلتی - عضلانی بیماران آنتی‌ژن‌های هانتاویروس مشاهده شده است. پاتوژنز سندرم ریوی هانتاویروس شامل تخریب عملکرد اندوتلیال عروق است. انتقال فرد به فرد هانتاویروس به ندرت اتفاق می‌افتد، هر چند این نوع انتقال طی طغیان HPS که توسط Andes virus ایجاد شده بود، مشاهده شده است.

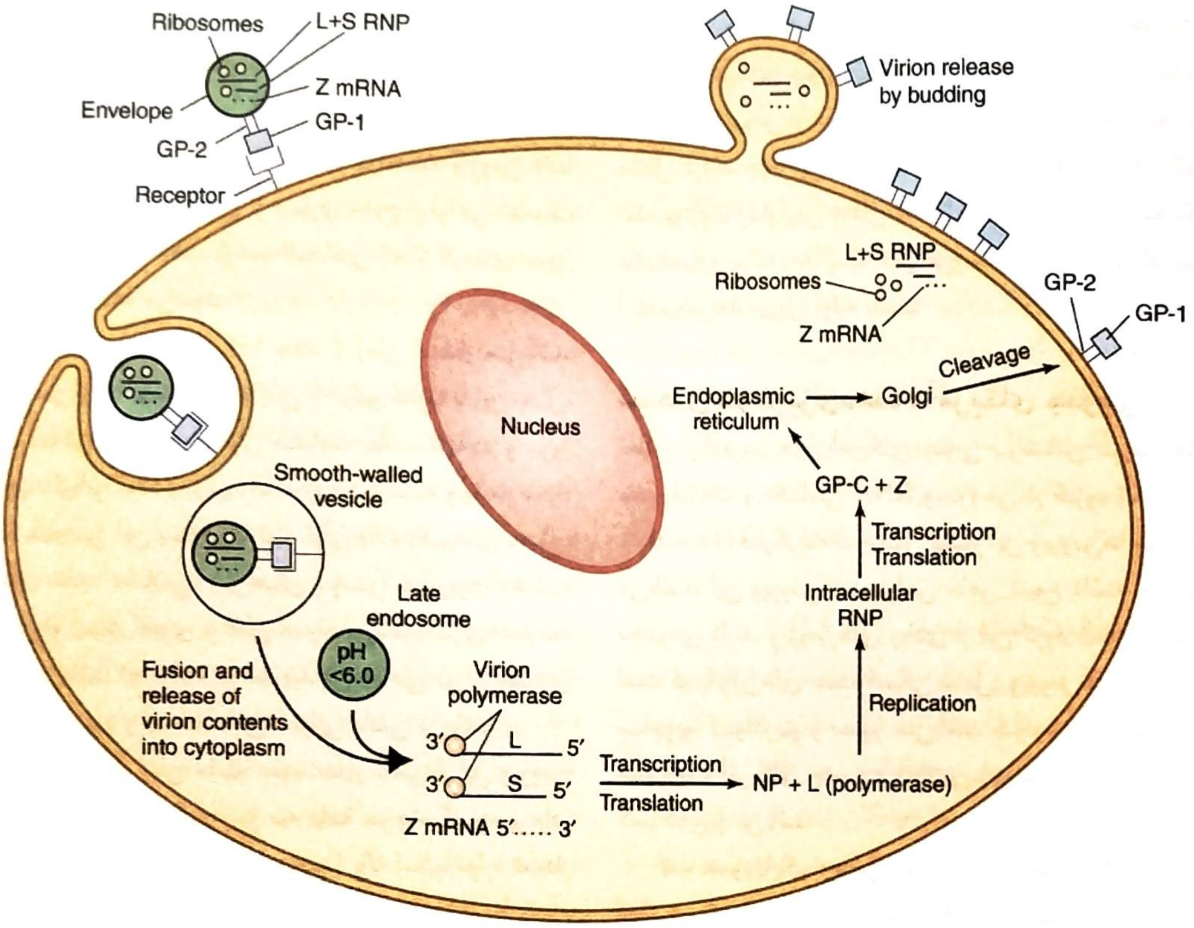
تشخیص آزمایشگاهی بستگی به شناسایی اسید نوکلئیک ویروسی از طریق RT-PCR، شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروسی در بافت‌های فیکس شده توسط ایمونوهیستوشیمی یا شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی با استفاده از پروتئین‌های نوترکیب دارد. ممکن است تست الایزا جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM در عفونت‌های حاد به کار رود. افزایش ۴ برابر تیتر آنتی‌بادی IgG بین سرم‌های مرحله حاد و نقاهت تشخیصی است. آنتی‌بادی‌های IgG طول عمر بیشتری دارند. جداسازی هانتاویروس مشکل بوده و به وسایل پیچیده‌ای نیاز دارد.

درمان رایج سندرم ریوی هانتاویروسی شامل حفظ اکسیژن‌رسانی مناسب و حمایت از عملکرد همودینامیکی ریه بیمار می‌باشد. تجویز ریباویرین داخل وریدی مفید می‌باشد. پیشگیری و کنترل سندرم ریوی هانتاویروس شامل کنترل جوندگان و اجتناب از تماس با آنها و مواد آلوده به ترشحات آنها می‌باشد. اجتناب از استنشاق آئروسل‌های آلوده در هنگام تمیز نمودن فضولات جوندگان، ضروری است.

بیماری‌های آرناویروس

آرناویروس‌ها ذرات چندشکلی حاوی ژنوم RNA قطعه قطعه می‌باشند که توسط پوششی با پپلومرهای گرزی شکل احاطه شده‌اند. این ویروس‌ها دارای قطر ۳۰۰-۵۰ نانومتر (به طور متوسط ۱۳۰-۱۱۰ نانومتر) می‌باشند (شکل ۱-۳۸ را ببینید).ژنوم آنها از دو مولکول RNA تک‌رشته‌ای با تشکیلات غیرمعمول ژنتیکی به صورت ambisense تشکیل شده است.

براساس اطلاعات توالی، آرناویروس‌ها به ویروس‌های دنیای قدیم (مانند ویروس لاسا) و ویروس‌های دنیای جدید تقسیم می‌شوند. ویروس‌های دنیای جدید به سه گروه تقسیم می‌شوند که گروه A شامل ویروس Pichinde و گروه B شامل ویروس‌های پاتوژنیک انسانی مانند ویروس ماچوپو



شکل ۱۰-۳۸. چرخهٔ زندگی آرناویروس

(Machupo) می‌باشد. برخی از ایزوله‌ها مانند ویروس White-Water Arroyo نوترکیب‌هایی بین گروه‌های A و B دنیای جدید می‌باشند.

در جوندگان آرناویروس‌ها عفونت‌های مزمنی ایجاد می‌کنند. هر ویروسی عموماً با یک گونه جونده مرتبط می‌باشد. توزیع جغرافیایی آرناویروس از طریق طیف میزبان جونده آن تعیین می‌شود. انسان در اثر تماس با ترشحات جوندگان آلوده به این بیماری مبتلا می‌گردد. برخی از این ویروس‌ها تب هموراژیک شدیدی ایجاد می‌کنند. آرناویروس‌های متعددی شناسایی شده‌اند که جنین را آلوده می‌کنند و ممکن است در انسان‌ها مرگ جنین را موجب شوند.

در انسان چندین آرناویروس موجب بیماری می‌شوند که شامل ویروس تب لاسا، جونین، ماچوپو، گوآناریتو، سابیا، white water arroyo و کوریومننژیت لنفوسیتی (LCM) می‌باشند (جدول ۱-۳۸ را ببینید). به دلیل انتقال آرناویروس‌ها از طریق آئروسل باید در آزمایشگاه هنگام کارکردن با جوندگان و نمونه‌های انسانی مراقبت‌های زیادی به عمل آورد. در میزبان‌های جوندهٔ طبیعی آرناویروس‌ها از طریق عمودی، افقی و جنسی منتقل می‌گردند. در انتقال ویروس ممکن است شیر، بزاق و ادرار نقش داشته باشند. تصور بر این است که ناقلین بندپا در انتقال این بیماری نقشی ندارند.

در شکل ۱۰-۳۸ چرخهٔ کلی تکثیر ویروس نشان داده شده است. در طی تشکیل ذرات ویروسی ریبوزوم‌های میزبانی در درون کپسید ویروس قرار می‌گیرند. آرناویروس‌ها هنگامی‌که در محیط کشت سلولی تکثیر می‌یابند، اثرات سیتوپاتیک ایجاد نمی‌کنند.

تب لاسا (Lassa Fever) و ویروس‌های تب هموراژیک Lujo

در سال ۱۹۶۹ اولین مورد تب لاسا در بین آمریکایی‌هایی که ساکن روستای لاسای نیجریه بودند، شناسایی شد. ویروس لاسا فوق‌العاده بیماریزاست و میزان مرگ و میر آن در بیماران بستری شده حدود ۱۵ درصد می‌باشد. در مجموع حدود یک درصد از

عفونت‌های ویروس لاسا کشنده می‌باشند. تخمین می‌زنند که در آفریقای غربی و مرکزی سالانه حدود چندصد هزار مورد بیماری و ۵ هزار مورد مرگ اتفاق می‌افتد.در تمامی کشورهای آفریقایی که مابین سنگال و جمهوری کنگو قرار گرفته‌اند، ویروس لاسا فعال می‌باشد. گاهی مواردی از بیماری خارج از نواحی آندمیک گزارش می‌شود که اغلب توسط اشخاصی که از آفریقای غربی بازگشتند، مشاهده می‌شود.

دورهٔ کمون تب لاسا ۳-۱ هفته از زمان انتشار می‌باشد. بیماری می‌تواند قسمتهایی از بدن را درگیر سازد؛ با این حال، علایم ممکن است در بیماران متفاوت باشد. تهاجم و بروز بیماری ناگهانی بوده و با تب، استفراغ و درد سینه و پشت همراه است. همچنین این بیماری با تب خیلی بالا، زخم‌های دهان، دردهای شدید عضلانی، راش‌های پوستی خونریزی دهنده، پنومونی و آسیب کلیوی و قلبی همراه می‌باشد. کری، عارضه شایعی می‌باشد که در ۲۵ درصد بیماران در طی دوران بهبودی مشاهده می‌شود و از دست‌دادن شنوایی دائمی می‌باشد.

در ۷۵ درصد زنان حامله عفونت‌های ناشی از این ویروس موجب مرگ جنین می‌گردد. در سه ماههٔ سوم، مرگ و میر مادر (۳۰ درصد) و جنین (بالای ۹۰ درصد) بالا است؛ موارد تب‌دار خوش‌خیم نیز رخ می‌دهد.

تشخیص معمولاً شامل شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG از طریق الایزا می‌باشد. ایمونوهیستوشیمی می‌تواند برای شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروسی در نمونه‌های بافتی قبل از مرگ استفاده شود. توالی‌های ویروسی را با استفاده از آزمایشات RT-PCR در آزمایشگاه‌های تشخیصی می‌توان شناسایی نمود.

مخزن اصلی ویروس لاسا موش صحرایی (Mastomys natalensis) می‌باشد. کنترل جونده، روشی در کاهش انتشار ویروس می‌باشد، اما اغلب در نواحی آندمیک عملی نمی‌باشد. انتقال ویروس از طریق تماس انسان به انسان نیز صورت می‌گیرد. هنگامی که ویروس در بیمارستان پخش می‌شود، یک روش انتقال تماس انسانی می‌باشد. با شیوه‌های دقیق مراقبت پرستاری و اقدامات پیشگیری جهت اجتناب از تماس با خون و ترشحات فرد آلوده به ویروس می‌توان از انتقال این ویروس به کارکنان بیمارستانی جلوگیری نمود.

در حال حاضر، داروی ضد ویروسی ریباویرین داروی انتخابی و مؤثری جهت درمان؛ به خصوص در اوایل عفونت می‌باشد. واکسن مناسبی از ویروس واکسینیای نوترکیب که حاوی ژن گلیکوپروتئین ویروس لاسا است، ساخته شده که در میمون و خوکچه هندی ایمنی حفاظت کننده ایجاد می‌کند.

Lujo virus در سال ۲۰۰۸ به عنوان عامل تب خونریزی دهنده در آفریقای جنوبی شناسایی گردید. منبع عفونت ناشناخته است؛ این ویروس از بیمار به سه فرد از کارکنان مراقبت سلامت منتقل گردید. چهارمین فرد از کارکنان سلامت که پیرو آن آلوده شده بود و با ریباویرین درمان شد، تنها فردی بود که زونده باقی ماند (میزان مرگ ۸۰٪). به نظر می‌رسد جوندگان، بمانند سایر آرناویروس‌ها، میزبان اولیه باشند.

تب‌های خونریزی‌دهنده آمریکای جنوبی

تمامی آرناویروس‌های آمریکای جنوبی براساس بررسی‌های سرولوژیک و تکاملی RNA ویروسی،در گروه تاکارایب (Tacaribe) قرار گرفته‌اند. مخزن بیشتر این ویروس‌ها جوندگان می‌باشند. این ویروس‌ها در نواحی خاص شیوع داشته و انتشار محدودی دارند. ویروس‌های زیادی از این گروه شناسایی شده است که پاتوژن‌های عمده انسانی شامل: ویروس‌های جونین، ماچوپو، گوآناریتو و سابیا می‌باشد. خونریزی در تب‌های هموراژیک آمریکای جنوبی و آرژانتین (جونین) نسبت به تب لاسا شایع‌تر می‌باشد.

تب همورژایک جونین (تب هموراژیک آرژانتین) در آرژانتین یکی از مشکلات مهم بهداشتی در برخی از مناطق کشاورزی می‌باشد. در سال‌های ۱۹۵۸ و ۱۹۸۰ بیش از ۱۸ هزار مورد بیماری با مرگ و میر حدود ۱۵-۱۰ درصد در بیماران درمان نشده گزارش شده است. بسیاری از موارد هر ساله اتفاق می‌افتد. بروز این بیماری با تغییرات فصلی قابل توجهی همراه است و تقریباً فقط در بین کارگران مزارع گندم و ذرت که با جوندهٔ مخزن ویروس (Calomys musculinus) تماس دارند، دیده می‌شود.

ویروس جونین، ایمنی سلولی و هومورال را مختل نموده و به علت عدم توانایی در ایجاد پاسخ ایمنی سلولی ممکن است مرگ رخ دهد. تجویز پلاسمای انسانی در طی دورهٔ نقاهت و در هفته اول بیماری سبب کاهش میزان مرگ و میر از ۱۵ تا ۳۰ درصد به یک درصد می‌گردد. برخی از این بیماران حدود ۳ تا ۶ هفته بعد به سندرم عصبی مبتلا می‌شوند که خود به خود بهبود می‌یابد. در افرادی که در آمریکای جنوبی در معرض خطر می‌باشند، واکسن مؤثری از ویروس زنده ضعیف شده جونین مورد استفاده قرار گرفته است.

تب خونریزی دهنده ماچوپو (تب خونریزی دهنده بولیوی) اولین اپیدمی آن در سال ۱۹۶۲ در بولیوی شناسایی شد. تخمین زده شده که در آن سال حدود ۳-۲ هزار نفر در

بولیوی مبتلا شدند و میزان مرگ ومیر حدود ۲۰ درصد گزارش شد. در بولیوی برنامه مبارزه موثر جهت کنترل میزبان جونده این ویروس (Calomys callosus) موجب کاهش قابل توجه موارد ابتلا به بیماری تب هموراژیک ماچوپو گردیده است.

ویروس گوآناریتو (عامل تب هموراژیک ونزوئلایی) در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد. ظهور بیماری ناشی از این ویروس همزمان با برنامه جنگل‌زدایی جهت ایجاد مزارع کشاورزی بود. میزان مرگ و میر ناشی از آن ۳۳ درصد می‌باشد. **ویروس سابیا (Sabia virus)** در سال ۱۹۹۰ در برزیل از یک مورد تب هموراژیک کشنده جدا شد. ویروس گوآناریتو و ویروس سابیا، بیماری بالینی مشابه تب خونریزی دهنده آرژانتین ایجاد می‌کنند و احتمالاً میزان مرگ و میر آنها نیز شبیه هم می‌باشد.

کوریومننژیت لنفوسیتی (LCM)

در سال ۱۹۳۳ ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی شناسایی شد. این ویروس در آمریکا و اروپا انتشار دارد. مخزن طبیعی آن موش وحشی خانگی یعنی موش موسکولوس می‌باشد. در موش‌ها، آندمیک بوده و می‌تواند توسط جوندگان دیگر از طریق تماس با موش‌های آلوده کسب شود. حدود ۵ درصد موش‌ها در سراسر ایالت متحده حامل این ویروس می‌باشند. ممکن است به طور مزمن موش یا هامستر و نیز هر جونده‌ای را آلوده نماید.

ویروس LCM احتمالاً از طریق ترشحات موش به انسان منتقل می‌شود. هیچ گونه شواهدی از انتقال شخص به شخص وجود ندارد. LCM در انسان‌ها بیماری حادی است که به شکل مننژیت آسپتیک یا بیماری خفیف شبیه آنفلوانزای سیستمیک تظاهر می‌یابد. بندرت آنسفالیت شدید یا بیماری سیستمیک کشنده‌ای در اشخاص سالم دیده می شود (مرگ و میر کمتر از یک درصد می‌باشد). برخی از عفونت‌ها بدون علایم بالینی می‌باشند. دورهٔ کمون بیماری معمولاً ۲-۱ هفته است. بیماری معمولاً ۳-۱ هفته طول می‌کشد.

در افرادی که دچار نقص سیستم ایمنی می باشند، ویروس LCM می‌تواند خطرناک باشد. در سال ۲۰۰۵ چهار شخص دریافت کنندهٔ پیوند عضو در ایالت متحده از طریق دهندگان عضو آلوده شدند. ۳ مورد از ۴ دریافت کننده عضو ۲۷-۲۳ روز بعد از پیوند جان خود را از دست دادند. مخزن ویروس، هامستر خریداری شده توسط دهندگان اعضا بود. ویروس LCM می‌تواند به طور عمودی از مادر به جنین نیز منتقل شود و عفونت جنین به طور اولیه در زمان بارداری می‌تواند منجر به نقصهای مادرزادی جدی مانند هیدروسفالی، کوررنگی و مرگ جنین گردد.

عفونت‌ها معمولاً به صورت گذشته‌نگر و با استفاده از تست‌های الایزا جهت آنتی‌بادی‌های IgM و IgG شناسایی می‌گردند. روش‌های تشخیصی دیگر شامل رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی بافت برای آنتی‌ژن‌های ویروسی، RT-PCR برای اسید نوکلئیک ویروسی و کشت ویروسی با استفاده از سلول‌های Vero می‌باشد. بررسی‌های سرولوژیکی در نواحی شهری نشان داده است که میزان عفونت در انسان ۵-۲ درصد می‌باشد.

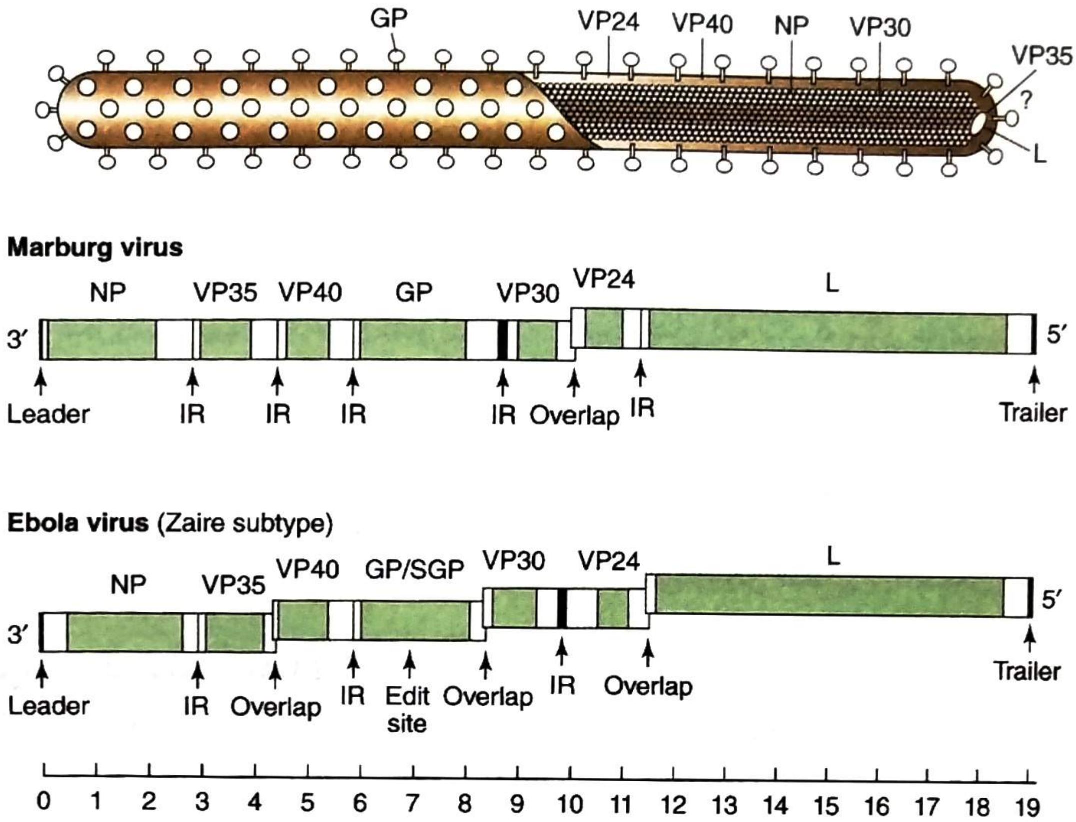
بررسی‌های تجربی نشان داده است که پاسخ ایمنی ممکن است در موش‌های آلوده به LCM حفاظت کننده یا مضر باشد. نتیجه بیماری به سن، وضعیت ایمنی و زمینه ژنتیکی موش و مسیر تلقیح ویروس بستگی دارد. ممکن است در موش‌های آلوده همانند بزرگسالان به دلیل پاسخ التهابی با واسطه سلول T بیماری سریعاً کشنده‌ای در مغز ایجاد شود. موش‌هایی که به طور مادرزادی یا در طی دوره نوزادی به این ویروس آلوده می‌شوند، دچار بیماری حادی نمی‌شوند، اما در تمامی طول عمر خود عفونت را به صورت پایدار دارند. این موش‌ها قادر به پاکسازی ویروس نمی‌باشند، زیرا ویروس به عنوان عامل خارجی شناخته نمی‌شود. موش‌ها ممکن است پاسخ آنتی‌بادی قوی را ایجاد نمایند، اما قادر به پاکسازی عفونت نمی‌باشند. این امر منجر به تشکیل کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی ویروسی در خون گردیده و بیماری کمپلکس ایمنی ایجاد می‌شود.

بیماری‌های فیلوویروس
(Filovirus diseases)

طبقه‌بندی و خواص فیلوویروس‌ها

فیلوویروس‌ها ذرات چندشکلی می‌باشند به قطر ۸۰ نانومتر که به صورت رشته‌های فیلامنتی دراز با اشکال عجیب و غریب مشاهده می‌شوند (شکل ۱-۳۸ را ببینید). طول ذرات از ۶۶۵ نانومتر (ماربورگ) تا ۸۰۵ نانومتر (ابولا) متغیر است. دو فیلوویروس شناخته شده (ویروس ماربورگ و ابولا) از نظر آنتی‌ژنی مجزا بوده و در جنس‌های مجزا طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۳۸). ۴ زیرتیپ از ویروس ابولا (زئیر، سودان، رستون و ساحل عاج) در سطوح نوکلئوتیدی بیش از ۴۰ درصد تفاوت دارند اما واجد برخی اپی‌توپ‌های مشابه می‌باشند. به نظر می‌رسد که زیرتیپ‌ها در گذر زمان مقاوم می‌باشند.

ژنوم بزرگ این ویروس RNA تک‌رشته‌ای با اندازهٔ ۱۹kb و به صورت پلاریته - منفی حاوی ۷ ژن می‌باشد (شکل ۱۱-۳۸).



شکل ۱۱-۳۸. ساختمان ویریون و سازماندهی ژنوم فیلوویروس‌ها. ساختار ژنوم ویروس ماربورگ و زیرتیپ زئیرویروس ابولا نشان داده شده است. دیاگرام، ویریون حاوی RNA تکرشته‌ای به صورت پلاریته - منفی که درون نوکلئوکپسید قرار گرفته است نشان می‌دهد و پوشش از یک غشاء دو لایه لیپیدی تشکیل شده است. پروتئین‌های ساختمانی مرتبط با نوکلئوکپسید شامل نوکلئوپروتئین (NP)، پروتئین VP30، VP35 و پلی‌مراز (L) می‌باشد. پروتئین ماتریکس (VP40)، VP24 و GP (گلیکوپروتئین پپلومر) پروتئین‌های مرتبط با غشاء می‌باشد. ژن‌هایی که پروتئین‌های ساختمانی را کد می‌کنند شناسایی شده و در این نمودار این ژن‌ها ترسیم شده‌اند. نواحی سایه‌دار نشان‌دهندهٔ نواحی کدکننده و نواحی سفیدرنگ نشان‌دهندهٔ نواحی غیرکدکنندهٔ ژنی می‌باشند. ژن‌ها با یک مکان آغاز نسخه‌برداری شروع و با یک ناحیه پایان نسخه‌برداری خاتمه می‌یابند (پلی‌آدنین). توسط یک ناحیه بین‌ژنی ژن‌های متوالی از همدیگر جدا می‌شوند و یا دارای ناحیهٔ مشترک می‌باشند. در دیاگرام ویروس ابولا مکانی که در آن، یک قطعه اضافی A به درون ژن در هنگام نسخه‌برداری اضافه شده، نشان داده شده است. در ویروس‌های ابولا فرآورده ژنی اولیه GP معمولاً SGP است که یک گلیکوپروتئین غیرساختمانی و ترشحی می‌باشد. توالی‌های رهبر و دنباله (Tailer) به ترتیب در انتهای ′3 و ′5 ژنوم ویروس قرار دارند.

ویروس ابولا، گلیکوپروتئین پوششی خود را در دو قالب خواندن و برای بیان تنظیم نسخه‌برداری یا تغییر قالب رونویسی نیاز دارد. گلیکوپروتئین‌ها زوایدی روی سطح ویروس تشکیل می‌دهند که به صورت ترایمر با طول ۱۰ نانومتر می‌باشند. با جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی ویریون‌ها آزاد می‌شوند.

فیلوویروس‌ها به شدت بیماریزا بوده و در هنگام کار کردن در آزمایشگاه باید اقدامات احتیاطی (Biosafety level 4)را رعایت نمود. حرارت ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه، اشعه ماوراء بنفش و گاما، حلال‌های چربی، سفیدکننده‌ها وضد عفونی کننده‌های فنلی عفونت‌زایی ویروس را از بین می‌برند.

میزبان‌های طبیعی و ناقلین این ویروس گمان می‌رود خفاش‌های میوه‌خوار آفریقایی باشند.

تب‌های خونریزی دهنده آفریقایی (ویروس‌های مابورگ و ابولا)

ویروس‌های ماربورگ و ابولا خاصیت بیماریزایی بسیار زیادی در انسان‌ها و پریمات‌های غیرانسانی داشته و حدود نیمی از عفونت‌های ناشی از این ویروس‌ها معمولاً به مرگ منجر می‌شود. دورهٔ کمون بیماری ماربورگ ۹-۳ روز و بیماری ابولا ۲۱-۲ روز می‌باشد. این ویروس‌ها بیماری حاد همراه با تب،

سردرد، گلودرد و درد عضلانی ایجاد کرده و با درد شکم، استفراغ، سکسکه، اسهال و راش، خون‌ریزی داخلی و خارجی که به شوک و مرگ منجر می‌شود، ادامه می‌یابند. فیلوویروس‌ها به سلول‌های ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک، فیبروبلاست‌های بینابینی و سلول‌های آندوتلیال گرایش دارند. در کبد، طحال، ریه، خون و سایر مایعات بدن تیترهای بسیار بالایی از ویروس وجود دارد. در میان ویروس‌های عامل تب خونریزی دهنده، این دو ویروس بیشترین میزان مرگ و میر (۹۰-۲۵ درصد) را دارند.

در سال ۱۹۶۷ بیماری ویروس ماربورگ در میان کارکنان آزمایشگاهی که با بافت‌های میمون سبز آفریقایی (Cercopithecus aethiops) کار می‌کردند، شناسایی شد. این میمون‌ها به آلمان و یوگسلاوی وارد شده بودند. انتقال این بیماری از بیماران به پرسنل پزشکی با مرگ و میر زیادی همراه بوده است. وجود آنتی‌بادی نشان می‌دهد که این ویروس در شرق آفریقا موجود بوده و در میمون‌ها و انسان‌ها عفونت ایجاد می‌کنند. موارد ثبت شده بیماری نادر است، اما شیوع بیماری در کنیا، آفریقای جنوبی، جمهوری دموکراتیک کنگو و در آنگولا گزارش شده است. ویروس ماربورگ قادر است خوکچه هندی، موش، هامستر، میمون و سیستم‌های مختلف کشت سلولی را آلوده نماید.

ویروس ابولا در سال ۱۹۷۶ شناسایی شد هنگامی که ۲ اپیدمی شدید تب هموراژیک در سودان و زئیر (که اکنون جمهوری دموکراتیک کنگو می‌نامند) اتفاق افتاد. در این اپیدمی‌ها بیش از ۵۰۰ نفر مبتلا و حداقل ۴۰۰ مورد مرگ ناشی از تب خونریزی دهنده رخ داد. در هر اپیدمی، کارکنان بیمارستان از طریق تماس طولانی و نزدیک با بیماران، خون بیماران یا ترشحات آنها آلوده شدند. زیرتیپ‌های ویروس ابولا (زئیر، سودان) به میزان زیادی بیماریزا هستند. میانگین زمانی مرگ پس از بروز علایم ۸-۷ روز می‌باشد.

اپیدمی‌های بعدی تب هموراژیک ابولا در اوگاندا (۲۰۰۰)، جمهوری کنگو (۱۹۹۵، ۲۰۰۱، ۲۰۰۲، ۲۰۰۳، و ۲۰۱۸)، گابون (۱۹۹۴، ۱۹۹۶، ۱۹۹۷ و ۲۰۰۲)، آفریقای جنوبی (۱۹۹۶) و سودان (۲۰۰۴) اتفاق افتاده است. اپیدمی‌ها غالباً با روش‌های مراقبت و آموزش به کارکنان بیمارستانی، همراه با تدابیر قوی قرنطینه‌سازی مهار می‌گردند.

بزرگترین طغیان شناخته شدهٔ ابولا در غرب آفریقا در سال ۲۰۱۶-۲۰۱۴ رخ داد، که در آن بیش از ۲۸,۰۰۰ مورد بیماری و ۱۱,۰۰۰ مرگ در گینه، لیبریا و سیرالئون ایجاد نمود. طی پاسخ اورژانسی بین‌المللی و تدابیر امنیتی، این طغیان در ژانویه ۲۰۱۶ کنترل شد. موارد ورودی بیماری در ۷ کشور دیگر شناسایی شد، توأم با انتقال ثانویه در مراکز بهداشتی- درمانی، این طغیان تأثیر شدیدی بر اقتصاد و خدمات مراقبت بهداشتی منطقه داشت. حدود ۸٪ کارکنان بهداشت سلامت از این بیماری فوت کردند و عقب‌گردی در درمان و کنترل سایر بیماری‌ها اتفاق افتاد.

عفونت‌های فیلوویروسی مهارکنندهٔ ایمنی می‌باشند. موارد کشنده اغلب پاسخ‌های ایمنی هومورال ناقص نشان می‌دهند. با وجود این، در بیمارانی که بهبود می‌یابند آنتی‌بادی‌های فیلوویروسی از طریق الایزا قابل شناسایی می‌باشند. آنتی‌ژن‌های ویروسی در سرم از طریق تست الایزا شناسایی می‌شوند که فراهم کنندهٔ تست غربالگری سریع نمونه‌های انسانی است. برای نمونه‌های کلینیکی می‌توان از آزمون RT-PCR نیز استفاده نمود. یک خطر برای انجام تست‌های فیلوویروسی این است که سرم‌های بیماران و نمونه‌های دیگر ممکن است حاوی ویروس بیماریزا باشند. تست‌ها باید تحت حداکثر شرایط بیولوژیکی انجام شوند. ویروس‌هایی که به تازگی ایزوله شده‌اند را می‌توان در کشت‌های سلولی مانند کشت سلولی میمون MA-104 و Vero کشت داد.

ویروس‌های ماربورگ و ابولا احتمالاً میزبان غیرانسانی (جوندگان یا خفاش) دارند و به انسان به طور اتفاقی منتقل می‌شوند. میمون‌ها به عنوان میزبان‌های مخزن مورد توجه نمی‌باشند، همان طوری که بیشتر حیوانات آلوده خیلی سریع از بین می‌روند تا بقاء ویروس حفظ شود. عفونت‌های انسانی به‌میزان زیادی از طریق تماس‌های فردی قابل انتقال‌می‌باشند و عموماً از طریق تماس مستقیم با خون یا مایعات بدن می‌باشد. به طور معمول، اپیدمی‌های عفونت ویروس ابولا با ورود ویروس به جامعه توسط یک فرد آلوده شروع می‌شود. بعد از آن انتقال شخص به شخص به ویژه در شرایط بیمارستانی انجام می‌شود.

به دلیل ناشناخته بودن مخزن طبیعی ویروس‌های ماربورگ و ابولا هیچگونه اقدامی در جهت کنترل آن نمی‌توان انجام داد. جداسازی ویروس، مؤثرترین روش کنترل اپیدمی بیماری ابولا در محیط بیمارستانی می‌باشد. پرستاری از بیماران به توجه خاصی نیاز دارد. مراقبت‌های شدید برای جلوگیری از تماس کارمندان بیمارستان با خون، ترشحات، بافت‌ها و مواد زاید بیماران ضروری است. پرسنلی که در انتقال و حفاظت پریمات‌های غیرانسانی نقش دارند باید در خصوص خطرات بالقوه نگهداری چنین حیواناتی مطلع باشند.

هیچگونه درمان ضد ویروسی اختصاصی وجود ندارد. درمان این بیماری شامل حفظ و تنظیم الکترولیت‌ها و حفظ تعادل

عملکرد کلیه و اقداماتی جهت کنترل خونریزی و شوک می‌باشد. در حال حاضر یک واکسن تحقیقاتی وجود دارد و در حال آزمایش جهت بررسی کارایی خود به عنوان عامل کنترل هدفمند طغیان است.

خلاصه فصل

- آربوویروس‌ها (Arboviruses) و ویروس‌های منتقل‌شونده از راه جوندگان چرخه‌های انتقال پیچیده‌ای داشته و از طریق بندپایان یا جوندگان انتقال می‌یابند. این ویروس‌ها در چند خانوادهٔ ویروسی مختلف طبقه‌بندی می‌شوند (آرناویریده، بونیا ویریده، فلاوی ویریده، رئوویریده و توگاویریده).
- بیماری‌های آربوویروس‌ها به ۳ دستهٔ عمومی طبقه‌بندی می‌گردند: تب (معمولاً خفیف)، انسفالیت‌ها و تب‌های خونریزی‌دهنده، انسفالیت‌ها و تب‌های خونریزی‌دهنده می‌توانند کشنده باشند.
- بیماری‌های عمده‌ای که از طریق پشه منتقل می‌شوند عبارتند از: تب زرد، دانگ، چیکونگونیا، انسفالیت B ژاپنی، انسفالیت اسبی، تب نیل غربی، و زیکا.
- تمام آلفاویروس‌های خانواده توگاویریده از نظر آنتی‌ژنی مرتبط با یکدیگر هستند، تمام فلاوی ویروس‌ها هم از نظر آنتی‌ژنی مرتبط با یکدیگرند.
- عفونت‌های فاقد علائم بالینی توسط ویروس‌های انسفالیتی شایع هستند و به ندرت بیماری مهاجم عصبی ایجاد می‌شود.
- انسان میزبان تصادفی عفونت‌های آربوویروسی است و برای چرخه زندگی ویروس ضروری نمی‌باشد.
- ویروس نیل غربی عامل مهم انسفالیت آربوویروسی در ایالات متحده است.
- واکسن زنده ضعیف شده ویروس تب زرد در دههٔ ۱۹۳۰ گسترش یافت و بسیار ایمن می‌باشد.
- تب دانگ بیماری خودمحدودشونده‌ای است. اما تب دانگ خونریزی‌دهنده و سندرم شوک دانگ شدید بوده و بالقوه کشنده می‌باشند.
- تب دانگ خونریزی‌دهنده در حضور آنتی‌بادی‌های از قبل موجود بر اثر عفونت اولیه، بر اثر سروتیپ ویروسی دیگر هدف عفونت ثانویه ایجاد می‌شود.
- غالباً انسفالیت B ژاپنی پیامدها و عارضه‌های وخیم به‌جا می‌گذارد اما عفونت‌های تب زرد عارضه‌ای ندارند.
- زیکاویروس در سال ۲۰۱۵ در برزیل تظاهر یافت و موجب میکروسفالی‌های کشنده‌ای طی عفونت در زنان باردار شد.
- عمدهٔ بیماری‌های ویروسی منتقل‌شونده از راه جوندگان عبارتند از: عفونت‌های هانتاویروس، تب لاسا و تب‌های خونریزی‌دهندهٔ آمریکای جنوبی. گمان می‌رود که خفاش‌ها و احتمالاً جوندگان میزبان‌های تب‌های خونریزی‌دهندهٔ آفریقایی، ماربورگ و ابولا باشند.
- تب‌های خونریزی‌دهندهٔ منتقل‌شونده از طریق جوندگان توسط بونیاویروس‌ها (هانتاویروس‌ها) و آرناویروس‌ها (تب لاسا) ایجاد می‌شوند.
- ویروس لاسا در آفریقای غربی انتشار یافته است. حدوداً ۱ درصد عفونت‌های ویروس لاسا کشنده هستند. غالباً عفونت‌ها موجب مرگ جنین می‌گردند.
- ویروس‌های ماربورگ و ابولا (به عنوان فیلوویروس‌ها طبقه‌بندی می‌گردند) در شرق آفریقا یافت می‌شوند. در انسان بسیار بیماری‌زا می‌باشند و عفونت‌های آنها اکثراً به مرگ منجر می‌گردد.
- پیشگیری از بسیاری از عفونت‌های آربوویروسی عبارتست از: حفاظت در برابر گزش پشه یا خفاش‌ها، کنترل پشه‌ها، پوشیدن لباس‌های محافظ، استفاده از مواد شیمیایی دافع و یا اجتناب از مناطق مورد ابتلا.

سؤالات مروری

۱ - مرد ۷۴ ساله‌ای به تب، بی‌حالی و گلودرد مبتلا می‌شود و پس از مدت کوتاهی تهوع و استفراغ ظاهر شده و به حالت نیمه اغما فرو می‌رود. تشخیص، آنسفالیت اسبی شرقی می‌باشد. با ریشه‌کنی چه عاملی کنترل این بیماری در انسان میسر می‌گردد؟

(A) اسب‌ها
(B) پرنده‌ها
(C) پشه خاکی‌ها
(D) پشه‌ها
(E) کنه‌ها

۲ - برای نخستین بار در سال ۱۹۹۹ در نیویورک آربوویروسی شایع در خاور میانه، آفریقا و آسیای جنوب شرقی مشاهده گردید. این ویروس تا سال ۲۰۰۲ در سراسر ایالات متحده انتشار یافت. کدام آربوویروس عضو کمپلکس آنتی‌ژنی آنسفالیت ژاپنی B مشاهده گردید؟

(A) ویروس آنسفالیت B ژاپنی
(B) ویروس آنسفالیت منتقله توسط کنه
(C) ویروس تب نیل شرقی

(D) ویروس بیماری دانگ

(E) ویروس تب دره ریفت

۳ - در خصوص تب لاسا کدام یک از جملات زیر صحیح می‌باشد؟

(A) در آفریقای شرقی مشاهده می‌شود.

(B) انتقال شخص به شخص اتفاق نمی‌افتد.

(C) بندرت مرگ یا عوارض ایجاد می‌کند.

(D) در اثر تماس با مایستومای موش خانگی ایجاد می‌شود.

(E) برای درمان تب لاسا هیچ داروی مؤثری وجود ندارد.

۴ - انتقال آربوویروس از یک میزبان مهره‌دار به میزبان مهره‌دار دیگر توسط بندپایان خونخوار صورت می‌گیرد. در تمامی گروه‌های ویروسی زیر آربوویروس‌ها مشاهده می‌شوند بجز؟

(A) توگاویریده (B) فلاوی‌ویریده

(C) بونیاویریده (D) رئوویریده

(E) آرناویریده

۵ - مرد ۲۷ ساله‌ای دچار تب، لرز، سردرد و کمردرد می‌گردد. بعد از گذشت ۴ روز، تب بالا و یرقان ظاهر می‌شود و بیماری تب زرد تشخیص داده می‌شود. در خصوص تب زرد کدام یک از جملات زیر صحیح می‌باشد؟

(A) ویروس توسط پشه Culicine منتقل و تب زرد شهری را به وجود می‌آورد.

(B) مخزن اصلی ویروس میمون‌های جنگلی می‌باشند.

(C) تب زرد اغلب عوارض طولانی‌مدتی ایجاد می‌کند.

(D) تمامی عفونت‌ها به بیماری با علایم بالینی منجر می‌گردند.

(E) درمان اختصاصی با ریباویرین می‌باشد.

۶ - در خصوص سوال شماره ۵، در کدام منطقه یا مناطق جهان تب زرد دیده می‌شود؟

(A) آسیا (B) آفریقا و آمریکای جنوبی

(C) آمریکای شمالی (D) آفریقا و خاور میانه

(E) سراسر جهان

۷ - تب‌های هموراژیک آفریقایی (بیماری‌های ماربورگ و ابولا) بیماری‌های وخیمی هستند که اغلب به مرگ منجر می‌گردند. کدام‌یک از موارد زیر بیشتر در مورد ویروس ابولا صادق است؟

(A) از طریق تماس با خون یا سایر مایعات بدن انتشار می‌یابد.

(B) توسط پشه منتقل می‌گردد.

(C) یک فلاوی‌ویروس است.

(D) در پریمات‌های غیرانسانی موجب آلودگی شده اما موجب بیماری نمی‌شود.

(E) از نظر آنتی‌ژنی با ویروس تب لاسا مشابه می‌باشد.

۸ - کدام یک از گروه‌های زیر را به طور معمول و بدون توجه به عوارض خاص ناشی از واکسن تب زرد می‌توان واکسینه نمود؟

(A) کودکان کمتر از ۹ ماه (B) زنان باردار

(C) افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند

(D) تمام موارد فوق (E) هیچ کدام

۹ - در ایالت متحده هانتاویروس بیماری جدیدی ایجاد می‌کند. کدام یک از گزینه‌های زیر آنها را بهتر توصیف می‌کند؟

(A) در گروه آرناویروس قرار دارند.

(B) به سهولت از شخص به شخص دیگر منتقل می‌شوند.

(C) علایم شبه آنفلوانزا ایجاد نموده که به سرعت به نارسایی تنفسی حاد منجر می‌گردد.

(D) از طریق استنشاق ذرات معلقی که به ادرار گوزن آلوده شده است منتقل می‌شود.

(E) تغییرات آنتی‌ژنی به میزان بالایی در آنها وجود دارد.

۱۰ - کدام گروه از بیماران به عوارض شدید عفونت زیکا حساس‌تر هستند؟

(A) کودکان جوان (B) خانم‌های باردار

(C) دهندگان عضو (D) بیماران نقص ایمنی

(E) بالغین مسن

۱۱ - کدام‌یک از موارد زیر در مورد ویروس دانگ صادق‌نیست؟

(A) مهم‌ترین بیماری ویروسی منتقله از طریق نیش پشه به انسان است.

(B) در جهان در مناطق گرمسیری انتشار دارد.

(C) می‌تواند منجر به تب هموراژیک شدید شود.

(D) واجد یک تیپ آنتی‌ژنیک است.

(E) یک نوع از بیماری با افزایش نفوذپذیری عروق مشخص می‌شود.

۱۲ - کدام‌یک از بیماری‌های زیر در ایالات متحده وکتور شناخته شده‌ای ندارد؟

(A) سندرم تنفسی هانتاویروسی

(B) تب نیل غربی (C) انسفالیت لاکروس

(D) تب کنه‌ایی کلرادو (E) انسفالیت سنت‌لوئیس

۱۳ - تمام بیانات زیر در مورد آربوویروس‌ها صحیح است <u>بجز</u>:

(A) بیماری‌زایی سندرم شوک خونریزی‌دهندهٔ دانگ در ارتباط با پاسخ یادآور غیر هم تیپ است.

(B) پرندگان وحشی منبع ویروس‌های انسفالیتی هستند ولی‌به عنوان منبع ویروس تب زرد به شمار نمی‌آیند.
(C) کنه‌ها راه اصلی انتقال ویروس‌های انسفالیتی و ویروس تب زرد می‌باشند.
(D) واکسن زنده ضعیف شده‌ای وجود دارد که به‌طور مؤثر ازتب زرد جلوگیری می‌نماید.

۱۴ - کدامیک از مجلات زیر در مورد تب زرد غلط است؟
(A) منبع حیوانی برای ویروس وجود ندارد.
(B) نام تب «زرد» ناشی از آن است که بیشتر مبتلایان به آن‌دچار یرقان (زردی) می‌گردند.
(C) برخی پشه‌ها میزبان‌های بیولوژیک عامل عفونی می‌باشند.
(D) شیوع بیماری می‌تواند در ایالات متحده روی دهد چرا که حامل مناسب وجود دارند.
(E) واکسن زنده ضعیف شده برای پیشگیری از بیماری به‌طور وسیع استفاده می‌شود.

۱۵ - کدامیک از جملات زیر در مورد هانتاویروس در ایالات متحده صحیح است؟
(A) به ایالت‌های جنوب غربی محدود گشته‌اند.
(B) تنها توسط موش‌های آهوی کوهی منتقل می‌شود.
(C) میزان مرگ و میر در افراد آلوده می‌تواند به بیش از ۳۰ درصد برسد.
(D) برای اولین بار در اوایل دههٔ ۱۹۷۰ شناسایی شد.
(E) اساساً محدود به خفاش‌های غارها است.

پاسخ‌ها

D - ۱	C - ۲	D - ۳	E - ۴	B - ۵
B - ۶	A - ۷	E - ۸	C - ۹	B - ۱۰
D - ۱۱	A - ۱۲	C - ۱۳	A - ۱۴	C - ۱۵

فصل

۳۹ ارتومیکسوویروس‌ها (ویروس‌های آنفلوانزا)

در آمریکا بیش از نیمی از بیماری‌های حاد را بیماری‌های تنفسی تشکیل می‌دهند. ارتومیکسوویریده (ویروس آنفلوانزا) در ایجاد بیماری و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های تنفسی نقش مهمی دارند. در سراسر جهان شیوع بیماری گاهی به صورت اپیدمی رخ می دهد. در قرن اخیر ویروس آنفلوانزا عامل میلیون‌ها مرگ در سطح جهان بوده است. در این ویروس‌ها خاصیت جهش‌زایی و فراوانی نوترتیبی ژنتیکی موجب تغییرات آنتی‌ژنی عمده در گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس می‌گردد. ویروس‌های آنفلوانزا به اقدامات پیشگیری مقاومند. از لحاظ آنتی‌ژنی ویروس آنفلوانزای A به طور مداوم و به شدت متغیر بوده و به همین دلیل، عامل اکثر اپیدمی‌های آنفلوانزایی می‌باشد. در ویروس آنفلوانزای B نیز گاهی تغییرات آنتی‌ژنی مشاهده شده که باعث ایجاد اپیدمی می‌گردد. ویروس آنفلوانزای C از نظر آنتی‌ژنی پایدار بوده و بیماری خفیفی در اشخاص با ایمنی سالم ایجاد می‌کند.

خصوصیات ارتومیکسوویروس‌ها

سه تیپ ایمونولوژیکی از ویروس آنفلوانزا (آنفلوانزای A، B، C) شناسایی شده است. در ویروس‌های آنفلوانزای تیپ A تغییرات آنتی‌ژنی به طور مداوم و در گروه B به میزان کمتری اتفاق می‌افتد، اما ویروس آنفلوانزای تیپ C از لحاظ آنتی‌ژنی پایدار است. در پرندگان آبی، خوک، اسب و خوک آبی نیز سویه‌های ویروس آنفلوانزای تیپ A جدا شده است. ویژگی آنتی‌ژنی بعضی از ویروس‌های حیوانی مشابه سویه‌های جدا شده از انسان می‌باشد.

توضیحات زیر بر اساس ویروس آنفلوانزای تیپ A بوده که ویژگی‌های آن به خوبی شناسایی شده است(جدول ۱-۳۹).

جدول ۱-۳۹. خصوصیات مهم ارتومیکسوویروس‌ها[1]

ویریون: کروی، پلئومورفیک، قطر ۱۲۰-۸۰ نانومتر و نوکلئوکپسید مارپیچی ۹ نانومتری

ترکیب: RNA (۱ درصد)، پروتئین (۷۳ درصد)، لیپید (۲۰ درصد)، کربوهیدرات (۶ درصد)

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، قطعه قطعه (۸ مولکول)، پلاریته - منفی، اندازه کلی ژنوم ۱۳/۶ کیلوباز

پروتئین‌ها: ۹ پروتئین ساختمانی و یک پروتئین غیرساختمانی

پوشش: دارای هماگلوتینین ویروسی (HA) و نوآرمینیداز (NA) می‌باشد.

تکثیر: رونویسی در هسته انجام می‌شود. Cap در انتهای ′5 RNA سلولی به عنوان پرایمر عمل می‌کند. ذرات ویروسی با جوانه‌زدن از غشای سیتوپلاسمی کامل می‌شوند.

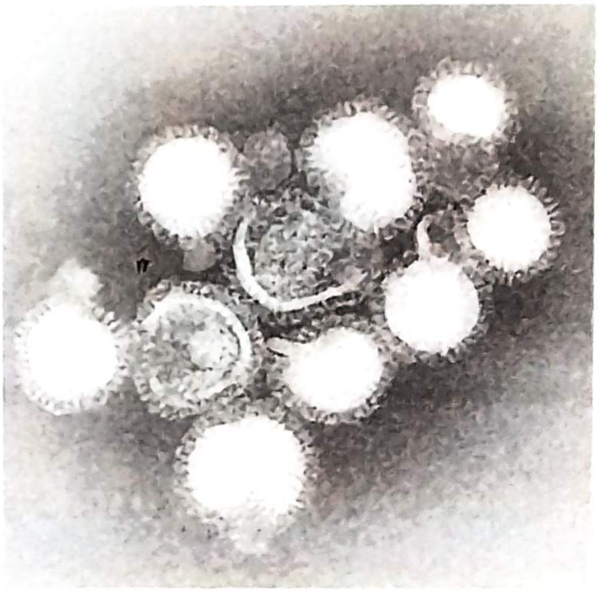
ویژگی‌های بارز: نوترتیبی ژنتیکی در میان اعضای یک جنس شایع است. ویروس‌های آنفلوانزا در سراسر جهان عامل اپیدمی می‌باشند.

۱. توصیف برای ویروس آنفلوانزای A، جنس آنفلوانزا ویروس A

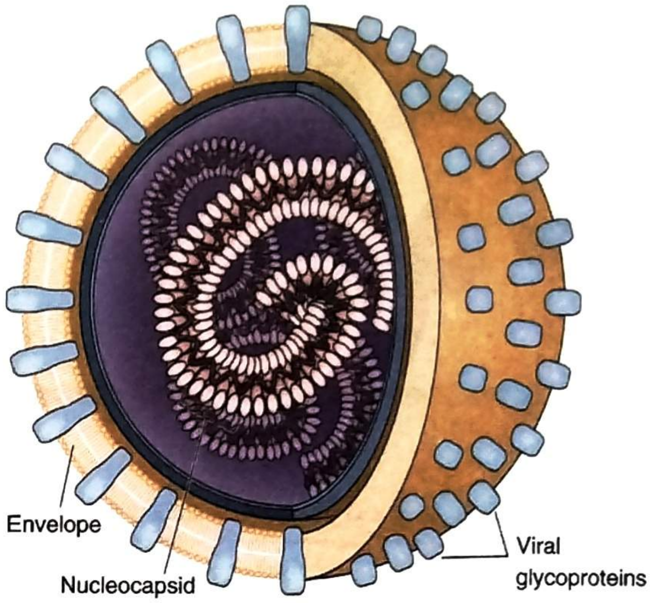
ساختمان و ترکیب

ذرات ویروس آنفلوانزا معمولاً کروی بوده و قطری حدود ۱۰۰ نانومتر (۱۲۰-۸۰ نانومتر) دارند. با وجود این، اندازه ویریون‌ها گاهی بسیار متفاوت است (شکل ۱-۳۹).

در ویروس‌های آنفلوانزای A و B ژنوم از یک RNA تک‌رشته‌ای ۸ قطعه‌ای اما در ویروس آنفلوآنزای C ژنوم از یک RNA تک‌رشته‌ای با ۷ قطعه تشکیل شده است و فاقد ژن نورآمینیداز می‌باشد. اندازه و عملکرد هر یک از قطعات RNA به خوبی شناسایی شده است (جدول ۲-۳۹). بیشتر قطعات RNA معمولاً یک پروتئین را کد می‌کنند. در برخی از ویروس‌های آنفلوانزا توالی کامل نوکلئوتیدی شناسایی شده است. ۱۲ تا ۱۳نوکلئوتیدی که در انتهای هر یک از قطعات ژنومی وجود



A



B

شکل ۱-۳۹. ویروس آنفلوانزا. A: تصویر میکروسکوپ الکترونی ویروس آنفولانزا A ‏(H_3N_2) Hong Kong/1/68 به اشکال پلئومورفیک و زواید گلیکوپروتئینی که در سطح ذرات ویروسی وجود دارند توجه کنید (×۳۱۵ هزار). B: طرح شماتیک آنفلوانزا. ذرات ویروسی واجد ۸-۷ قطعه مولکول RNA مختلف که هر کدام به وسیله پروتئین‌های کپسید پوشیده شده و ساختار هلیکال به خود گرفته است. گلیکوپروتئین‌های ویروسی (هماگلوتینین و نورآمینیداز) به صورت برجستگی‌هایی از لفاف لیپیدی بیرون آمده‌اند.

دارند،در تمامی ۸ قطعه RNA مشابه هستند و در فرآیند نسخه‌برداری ویروس این توالی‌ها مهم می‌باشند.

ویروس آنفلوانزا ۹ پروتئین ساختمانی متفاوت دارد. نوکلئوپروتئین (NP) با RNA ویروسی مرتبط است و یک ساختمان مارپیچ ریبونوکلئوپروتئین (RNP) به قطر ۹ نانومتر دارد که نوکلئوکپسید ویروس را شکل می‌دهد. سه پروتئین بزرگ (PA ،PB2 ،PB1) به نوکلئوپروتئین متصل شده و مسئول نسخه‌برداری و تکثیر RNA می‌باشند. در زیر پوشش لیپیدی ویروس، پروتئین ماتریکس (M1) پوسته‌ای ایجاد می‌کند و در تشکیل ذرات ویروسی نقش دارد و قسمت اعظم ویریون (تقریباً ۴۰ درصد پروتئین ویروسی) را تشکیل می‌دهد.

پوشش لیپیدی که از سلول منشأ گرفته، ذره ویروسی را احاطه می‌کند. دو پروتئین ویروسی هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) داخل این پوشش ویروسی قرار گرفته و در سطح ذرات ویروسی به صورت برجستگی‌هایی به طول ۱۰ نانومتر می‌باشند. HA و NA موجود در سطح ویروس آنتی‌ژن‌های مهمی هستند که تنوع آنتی‌ژنی ویروس‌های آنفلوانزا و ایمنی میزبان، به وجود این گلیکوپروتئین‌های سطحی بستگی دارد. هماگلوتینین حدود ۲۵ درصد و نورآمینیداز حدود۵ درصد از پروتئین ویروسی را تشکیل می‌دهند. در پوشش ویروس پروتئین کانال یونی (M_2) و پروتئین NS_2 نیز وجود دارند اما در هر ذره ویروسی تنها به تعداد کمی مشاهده می‌شوند.

هنگامی که یک سلول با دو ویروس مختلف از یک تیپ آلوده می‌شود، به دلیل قطعه قطعه بودن ژنوم، در درون ویریون‌های جدید مخلوطی از قطعات ژنی والدین تجمع می‌یابند. این پدیده نوترتیبی ژنتیکی (genetic reassortment) نامیده می‌شود که ممکن است در آنتی‌ژن‌های سطحی ویروس تغییرات ناگهانی ایجاد نماید. این ویژگی یکی از ویژگی‌های اپیدمیولوژیکی ویروس آنفلوانزا می‌باشد که مشکلات عمده‌ای جهت توسعه واکسن ایجاد کرده است.

ویروس‌های آنفلوانزا تقریباً پایدار می‌باشند و می‌توان به مدت چند هفته در دمای ۴-۰ درجهٔ سانتی‌گرادبدون از دست دادن قابلیت حیات نگه‌داری نمود.حلال‌های لیپیدی، عوامل تخریب کننده ساختمان‌پروتئین، فرمالدهید و پرتودهی عفونت‌زایی ویروس آنفلوانزارا از بین می‌برند. فعالیت هماگلوتیناسیون و عفونت‌زایی‌ویروس در pH قلیایی نسبت به pH اسیدی پایدارتراست.

جدول ۲-۳۹. قطعات کدکننده RNA ویروس آنفلوانزای A[1]

قطعه ژنوم		پلی‌پپتیدهای کدشده			
شماره[1]	اندازه (تعداد نوکلئوتیدها)	اسم	وزن مولکولی پیش‌بینی شده[2]	تعداد تقریبی مولکول در هر ویریون	عملکرد
۱	۲۳۴۱	PB2	۸۵۷۰۰	۶۰-۳۰	اجزاء RNA ترانس‌کریپتاز
۲	۲۳۴۱	PB1	۸۶۵۰۰		
۳	۲۲۳۳	PA	۸۴۲۰۰		
۴	۱۷۷۸	HA	۶۱۵۰۰	۵۰۰	هماگلوتینین، ترایمر، گلیکوپروتئین پوشش، دخالت در اتصال ویروس به سلول‌ها، فعال‌شدن توسط فرآیند تجزیه و در pH اسیدی فرآیند فیوژن (ادغام) را انجام می‌دهد
۵	۱۵۶۵	NP	۵۶۱۰۰	۱۰۰۰	با پروتئین‌های پلی‌مراز و RNA مرتبط است، ساختمان مارپیچی
۶	۱۴۱۳	NA	۵۰,۰۰۰	۱۰۰	نورآمینیداز، ترامر، گلیکوپروتئین پوشش، آنزیم
۷	۱۰۲۷	M_1	۲۷۸۰۰	۳۰۰۰	پروتئین ماتریکس (جزء عمدهٔ ویریون)، یک‌لایه‌ای را در زیر پوشش ویروس تشکیل می‌دهد، دخالت در تجمع ذرات ویروسی، واکنش با RNP و NS2
		M_2	۱۱۰۰۰	۶۰-۲۰	پروتئین غشایی اینتگرال، کانال یونی، ضروری برای پوشش‌برداری ویروس، از mRNA پردازش شده است
۸	۸۹۰	NS_1	۲۶۸۰۰	۰	غیرساختمانی، از خروج mRNA از هسته ممانعت می‌کند.
		NS_2	۱۴۲۰۰	۲۰۰-۱۳۰	بخش کوچکی از ویریون که نقش آن شناسایی نشده است. پس از برش و پردازش mRNA ساخته می‌شود.

Adapted From Lamb RA, Krug RM: orthomyxoviridae: The viruses and their replications. In: Fields virology, 3rd ed. Fields BN 1 et al (editors). Lippincott-Raven, 1996.

1. قطعات RNA بر اساس کاهش اندازه شماره‌گذاری شده‌اند.

2. وزن مولکولی دو گلیکوپروتئین HA و NA، به علت اضافه‌شدن کربوهیدرات به نظر می‌رسد که بیشتر باشد (به ترتیب حدود ۷۶ هزار و ۵۶ هزار) HA، هماگلوتینین؛ M1، پروتئین ماتریکس؛ M2، پروتئین غشایی داخلی؛ NA، نورامینیداز؛ NP، نوکلئوپروتئین؛ NS1 و NS2 پروتئین‌های غیرساختاری هستند؛ PB2، PB1 و PA، پروتئین‌های پلیمرازی هستند؛ RNP، ریبونوکلئوپروتئین.

طبقه‌بندی و نامگذاری

جنس‌های آنفلوانزا ویروس A شامل سویه‌های انسانی و حیوانی آنفلوانزای تیپ A؛ آنفلوانزا ویروس تیپ B شامل سویه‌های انسانی تیپ B و آنفلوانزا ویروس C شامل ویروس‌های آنفلوانزای تیپ C انسان و خوک می‌باشد.

تفاوت‌های آنتی‌ژنی موجود در پروتئین‌های ساختمانی داخلی، پروتئین ماتریکس (M) و نوکلئوکپسید (NP) باعث تقسیم‌بندی ویروس‌های آنفلوانزا به انواع A، B و C شده است. هیچ واکنش متقاطعی بین این سه پروتئین موجود در سه تیپ ویروس وجود ندارند. از تنوع آنتی‌ژنی موجود در

گلیکوپروتئین‌های سطحی (NA ،HA) جهت طبقه‌بندی تیپ‌ها به زیرتیپ‌ها استفاده می‌شود. تنها تیپ A زیرتیپ‌های‌مشخص دارد.

برای ویروس‌های آنفلوانزا سیستم نامگذاری استاندارد براساس اطلاعات تیپ ویروس، میزبان، مکان جغرافیایی اولیه جداسازی ویروس، شماره سویه و سال جداسازی ویروس می‌باشد. در ویروس آنفلوانزای تیپ A نوع آنتی‌ژن HA و NA در داخل پرانتز بیان می‌شود. چنانچه ویروسی (مانند A/Hong Kong/03/68(H3N2)) از انسان جداسازی شده باشد نوع میزبان را ذکر نمی‌کنند. اما برای ویروس‌های دیگر مانند A/Swine/Iowa/15/30(H1N1) را نشان می‌دهند.

در پرندگان، حیوانات یا انسان، تاکنون ۱۸ زیرتیپ از HA (H1-H18) و ۱۱ زیرتیپ از NA (N1-N9) شناسایی شده است.

خانواده ارتومیکسوویریده جنس توگاتوویروس (Thogatovirus) را نیز در بر می‌گیرد. بیماری‌زایی اعضای این جنس در انسان دیده نشده است.

ساختمان و عملکرد هماگلوتینین

پروتئین HA ویروس آنفلوانزا ذرات ویروسی را به سلول‌های حساس متصل می‌سازد و آنتی‌ژن مهمی علیه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (حفاظتی) می‌باشد. تنوع در این آنتی‌ژن باعث ظهور متناوب سویه‌های جدید ویروسی و اپیدمی‌های بعدی بیماری آنفلوانزا می‌گردد. به دلیل توانایی این پروتئین در آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز در شرایط مناسب هماگلوتینین نامگذاری شده است.

توالی اولیه HA شامل حدود ۵۶۶ اسید آمینه می‌باشد (شکل ۲A-۳۹). وجود یک سیگنال سکانس کوتاه در انتهای آمینی، سبب تسهیل ورود پلی‌پتید به داخل شبکه آندوپلاسمی می‌گردد و سپس سیگنال برداشته می‌شود. پروتئین HA به دو زیرواحد HA1 و HA2 تجزیه می شود که از طریق پل دی‌سولفیدی به طور محکم به هم متصل هستند. در مجاورت انتهای کربوکسیلی HA2، یک قسمت هیدروفوبیک مولکول هماگلوتینین را به غشاء متصل کرده و یک دنباله هیدروفیلیک کوتاه از مولکول به درون سیتوپلاسم کشیده می‌شود. در چندین محل ذرات الیگوساکاریدی به آن اضافه می‌شوند.

ساختار سه‌بعدی پروتئین HA توسط کریستالوگرافی X-ray مشخص شده است. ساختمان مولکول هماگلوتینین به صورت پیچیده و تاخورده است (شکل ۲B-۳۹). هر دو دایمر HA1 و HA2 به هم متصل و ساقه‌ای را تشکیل می‌دهند که توسط یک گلبول بزرگ احاطه می شود. پایه ساقه در غشاء قرار دارد. بر روی مولکول HA، ۵ محل آنتی‌ژنی وجود دارد که جهش‌های زیادی در این محل‌ها رخ می‌دهد. برای پایداری هماگلوتینین این مکان‌های آنتی‌ژنی موجود در سطح ساختمان ویروس ضروری نمی‌باشند و نقش آنها در خنثی‌سازی ویروس می باشد. مناطق دیگر مولکول HA در بین تمامی ایزوله‌های ویروس که توالی آنها مشخص شده است بدون تغییر می‌ماند که احتمالاً جهت حفظ ساختمان و عملکرد ویروس وجود این مکان‌ها ضروری است.

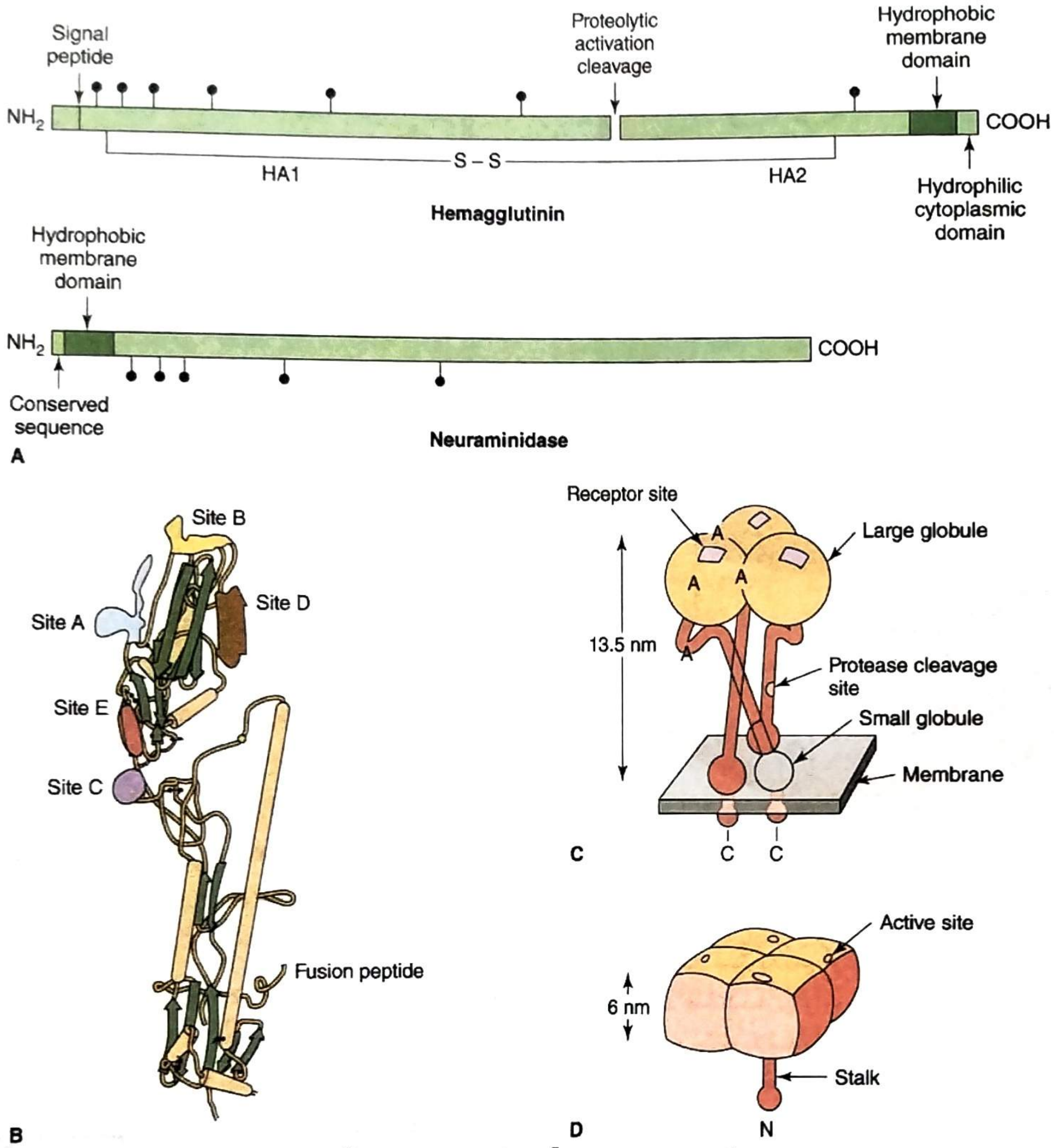
در سطح ذره ویروسی برآمدگی‌های HA به شکل ترایمر (سه‌تایی) است که از سه دایمر HA1 و HA2 که به طرف داخل پیچ خورده‌اند تشکیل شده است (۲C-۳۹). ترایمر بودن HA، موجب پایداری بیشتر این مولکول نسبت به حالت مونومر می‌گردد. مکان اتصال گیرندهٔ سلولی (مکان چسبیدن ویروس)به صورت حفره‌ای است که در بالای هر یک از گلبول‌های‌بزرگ قرار گرفته است و این مکان از دسترسی آنتی‌بادی‌هادور می‌ماند.

جهت عفونی‌شدن ذره ویروسی تجزیه مولکول HA به HA1 و HA2 ضروری است و این عمل توسط پروتئازهای سلولی انجام می‌شود. ویروس‌های آنفلوانزا به طور طبیعی در مجاری تنفسی باقی می‌مانند، زیرا آنزیم‌های پروتئازی که سبب تجزیه HA می‌گردند به طور معمول تنها در این محل وجود دارند. نمونه‌هایی از ویروس‌های بیماریزا شناسایی شده‌اند که از آنزیم‌هایی مثل پلاسمین (که در بدن به طور زیادی وجود دارند) جهت تجزیه مولکول HA بهره می‌برند و قادر به آلوده نمودن سلول‌ها می‌باشند. جهت ادغام پوشش ویروس در غشاء سلولی انتهای آمینی موجود در HA2 که در اثر تجزیه HA ایجاد می‌شوند ضروری است. در روند عفونت ویروسی این فرآیند، یک مرحله اساسی است. در اثر pH پایین تغییرات شکلی و فضایی ایجاد می‌شود که موجب فرایند ادغام ویروس می‌گردد.

ساختمان و عملکرد نورآمینیداز

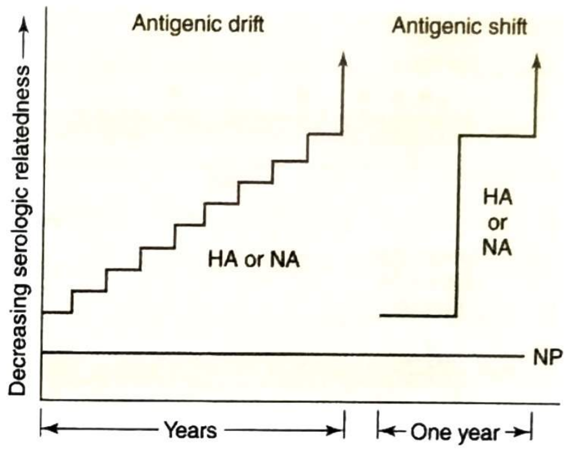
در تعیین زیرتیپ ویروس آنفلوانزا خاصیت آنتی‌ژنی NA که یک گلیکوپروتئین دیگر در سطح این ذرات ویروسی است، مهم می‌باشد.

در سطح ذرات ویروسی زواید NA به صورت یک تترامر تشکیل یافته از چهار مونومر مشابه وجود دارد (شکل ۲D-۳۹). نورآمینیداز به صورت ساقه باریک با سر جعبه‌ای شکل می‌باشد. در بالای هر سر NA یک محل فعالیت کاتالیتیکی وجود دارد، بنابراین هر زایده نورآمینیداز حاوی ۴ محل فعال می‌باشد.



شکل ۲-۳۹. گلیکوپروتئین‌های سطحی هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) ویروس آنفلوانزا. A) ساختمان اولیه پلی‌پپتیدهای HA و NA. جهت عفونی‌شدن ذره ویروسی تجزیه HA به HA1 و HA2 ضروری می‌باشد. از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی HA1 و HA2 به هم متصل می‌باشند. در NA تجزیه اتفاق نمی‌افتد. مکان‌های اتصال کربوهیدرات به صورت (⊥●) نشان داده شده است. اسیدهای آمینه هیدروفوبیک که موجب اتصال پروتئین‌ها به غشاء ویروسی می‌گردند در مجاورت انتهای کربوکسیل HA و انتهای آمینی NA قرار دارند. B) تا خوردن پلی‌پپتیدهای HA1 و HA2 در یک مونومر HA. در مناطق سایه‌دار پنج مکان مهم آنتی‌ژنی (محل‌های A-E) که خاصیت تغییرپذیری دارند نشان داده شده است. انتهای آمینی HA2 فعالیت ادغام‌کنندگی دارد. بخش ادغام‌کننده در داخل مولکول مخفی است و با تغییر شکلی که در اثر pH در مولکول ایجاد می‌گردد، ظاهر می‌شود. C) ساختمان ترایمر HA هنگامی که بر روی یک ذره ویروس یا سطح سلول‌های آلوده است. بعضی از محل‌های دخیل در تنوع آنتی‌ژنی (A) نشان داده شده است. انتهای کربوکسیل این مولکول (C) به صورت زایده از غشاء بیرون زده است. (D) ساختمان تترامر NA. هر مولکول NA یک محل فعالیت در بالای سطح خود دارد. این کمپلکس توسط انتهای آمینی (N) پلی‌پپتید، به غشا متصل می‌گردد.

فعالیت نورآمینیداز در انتهای چرخه تکثیر ویروس می‌باشد. این مولکول آنزیم سیالیداز است که اسید سیالیک را از اتصال‌های گلیکوپروتئینی جدا و در هنگام جوانه‌زدن موجب رهایی ذرات ویروس از سطح سلول آلوده می‌گردد و با جداسازی اسید سیالیک از گلیکوپروتئین‌های ویروسی مانع تجمع ویریون‌ها می‌شود. احتمالاً مولکول NA در انتقال ویروس در



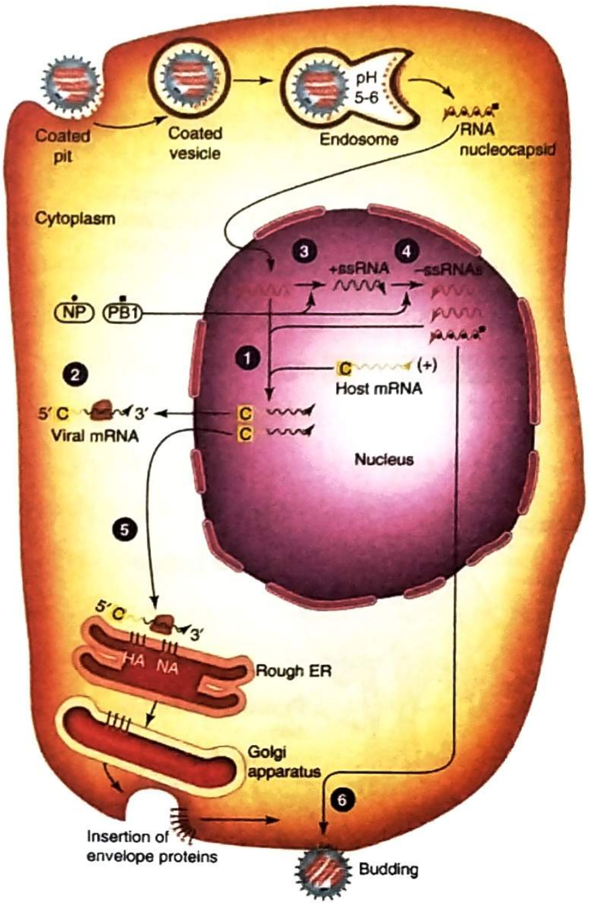
شکل ۳-۳۹. اساس تغییرات آنتی‌ژنی خفیف و عمده در دو گلیکوپروتئین سطحی هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) ویروس آنفلوانزا. تغییرات آنتی‌ژنی خفیف یکسری تغییرات تدریجی در خاصیت آنتی‌ژنی ویروس می‌باشد که ناشی از جهش‌های نقطه‌ای در مکان‌های عمده آنتی‌ژنی بر روی گلیکوپروتئین‌ها می‌باشد. تغییرات آنتی‌ژنی عمده تغییر ناگهانی به دلیل ایجاد نوترتیبی ژنتیکی با یک سویه ویروسی متفاوت می‌باشد. تغییرات آنتی ژنی در HA و NA مستقل از یکدیگر رخ می‌دهد. پروتئین‌های داخلی ویروس مانند نوکلئوپروتئین (NP) تغییرات آنتی‌ژنی از خود نشان نمی‌دهند.

لایهٔ مخاط تنفسی جهت عبور ویروس به سلول‌های اپی‌تلیال هدف نقش دارند.

تغییرات آنتی ژنی خفیف (drift) و عمده (shift)

به علت تغییرات مکرر آنتی‌ژنی که در HA و NA رخ می‌دهد، ویروس‌های آنفلوانزا حائز اهمیت می‌باشند. این تغییرات باعث پایداری ویروس در برابر آنتی‌بادی‌های ضد سویه‌های اولیه می‌گردد. این پدیده عامل مهمی در ایجاد اپیدمیولوژی خاص و منحصر به فرد بیماری آنفلوانزا می‌باشد. ویروس‌های دیگری که موجب عفونت مجاری تنفس می‌گردند چنین تنوع آنتی‌ژنی عمده‌ای ندارند.

تغییرات آنتی‌ژنی در دو آنتی‌ژن سطحی ویروس آنفلوانزا (HA، NA) مستقل از یکدیگر رخ می‌دهد. تغییرات آنتی‌ژنیک خفیف که **Antigenic drift** نام دارند و تغییرات آنتی‌ژنی عمده که **Antigenic shift** نامیده می‌شوند، به پیدایش زیرتیپ‌های جدیدی از ویروس منجر خواهند شد (شکل ۳-۳۹). شیفت آنتی‌ژنیک بیشترین علت اپیدمی می‌باشد.



شکل ۴-۳۹. طرح شماتیکی از چرخه زندگی ویروس آنفلوانزا. بعد از اندوسیتوز با واسطه گیرنده، کمپلکس ریبونوکلئوپروتئین ویروسی به داخل سیتوپلاسم آزاد شده و به داخل هسته منتقل می‌شود (جهت همانندسازی و رونویسی). ۱) RNAهای پیامبر برای ترجمه به سیتوپلاسم برمی‌گردند. ۲) پروتئین‌های اولیه ویروسی مورد نیاز جهت همانندسازی و رونویسی شامل نوکلئوپروتئین (NP) و یک پروتئین پلیمراز (PB1) می‌باشد. NP و PB1 دوباره به هسته برمی‌گردند. فعالیت RNA پلیمرازی پروتئین PB1، RNA تک رشته‌ای با پلاریته مثبت (+SSRNA) را از RNA تک رشته‌های پلاریته منفی ژنومی سنتز می‌کند (-SSRNA). ۳) RNAهای تک‌رشته‌ای پلاریته مثبت به عنوان الگو در نظر گرفته شده و توسط فعالیت RNA پلیمرازی پروتئین PB1 تکثیر می‌یابند. ۴) برخی از قطعات ژنومی که جدیداً سنتز شده‌اند به عنوان الگو برای سنتز mRNA ویروسی در نظر گرفته می‌شوند. سپس در طی عفونت، ژنوم جدید را تشکیل می‌دهند. مولکول‌های mRNA ویروسی که از برخی قطعات ژنومی رونویسی شده‌اند پروتئین‌های ساختاری مثل هماگلوتینین (HA) و نورامینیداز (NA) را کد می‌کنند. این پیام‌ها توسط ریبوزوم‌های شبکه اندوپلاسمی ترجمه شده و به غشای سلولی فرستاده می‌شوند. ۵) قطعات ژنومی ویروسی به عنوان جوانه‌های ویروسی جدید از سلول میزبان بسته‌بندی می‌شوند. ۶) ER (Endoplasmic reticulum) که در شکل نشان داده شده نشانهٔ شبکه اندوپلاسمی است.

دریفت آنتی‌ژنی به علت تجمع جهش‌های نقطه‌ای در ژن رخ می دهد که به تغییرات در اسیدهای آمینه پروتئین ویروسی منجر می‌گردد. این تغییرات توالی اسیدهای آمینه منجر به تغییر نقاط آنتی‌ژنی بر روی مولکول شده و ویریون از دسترسی سیستم ایمنی میزبان دور مانده و شناسایی نمی‌شود. سیستم ایمنی موجب تنوع آنتی‌ژنی نمی‌گردد، اما به عنوان نیرویی است که اجازه می‌دهد تغییرات آنتی‌ژنی جدید گسترش یابد. هنگامی که در واریته‌ای، دو یا بیش از دو جهش رخ دهد، یک سویه مهم اپیدمیولوژیکی جدید ظاهر می‌شود.

شیفت آنتی‌ژنیک در توالی پروتئین‌های سطحی ویروس تغییرات مؤثر و قوی ایجاد می‌نماید. این تغییرات بسیار زیاد بوده و به وسیله موتاسیون قابل توجیه نمی‌باشند. در سلول‌های آلوده قطعات ژنومی ویروس‌های آنفلوانزا نوترتیبی جدید می‌یابند. مکانیسم احتمالی تغییرات آنتی‌ژنیک عمده (Antigenic shift) معمولاً نوترتیبی ژنتیکی بین ویروس‌های آنفلوانزای انسانی و غیرانسانی به ویژه ویروس‌های پرندگان می‌باشد. ویروس‌های آنفلوانزای B و C به‌دلیل کم بودن تعداد ویروس‌های مشابه آنها در حیوانات تغییرات آنتی‌ژنی عمده نشان نمی‌دهند.

تکثیر ویروس آنفلوآنزا

در شکل ۴-۳۹ چرخه تکثیر ویروس آنفلوانزا به طور خلاصه نشان داده شده است. ویروس آنفلوانزا با سایر ویروس‌های RNA از این جهت که تمامی نسخه‌برداری و تکثیر RNA ویروس آنفلوانزا در هسته سلول رخ می‌دهد، متفاوت است. چرخه تکثیر ویروس سریع می‌باشد. یک توقف حدوداً سه ساعته در سنتز پروتئین سلول میزبان بعد از عفونت وجود دارد که ترجمه mRNA خاص ویروسی را میسر می‌سازد. نسل جدید ویروس‌ها طی ۱۰-۸ ساعت تولید می‌شوند.

الف) اتصال، نفوذ و پوشش برداری ویروس

ویروس آنفلوانزا توسط گیرنده‌ای که در نوک گلبول بزرگ هماگلوتینین قرار دارد به اسید سیالیک سطح سلول متصل می‌گردد. سپس ذرات ویروسی از طریق آندوسیتوز با واسطه رسپتور به سلول وارد می‌شوند. در مرحله بعدی ادغام پوشش ویروس و غشاء سلولی طی پوشش‌برداری انجام می‌شود. برای ادغام با پوشش ویروسی pH اسیدی آندوزوم ضروری است تا RNPهای ویروس به درون سیتوزول رها شوند. pH اسیدی موجب تغییر در مولکول HA می‌گردد تا پپتید ادغام‌کننده HA2به طور مناسب با غشاء ادغام شود. تصور بر این است که پروتئین کانال یون M_2 موجود در ویریون، ورود یون‌ها را از آندوزوم‌به درون ذرات ویروسی میسر می‌سازد و تغییرات شکل ساختمان HA را تحریک می‌کند. سپس نوکلئوکپسیدهای ویروسی به درون سیتوپلاسم سلول آزاد می‌شوند.

ب) نسخه‌برداری و ترجمه

مکانیسم‌های نسخه‌برداری در ارتومیکسوویروس‌ها با سایر ویروس‌های دارای RNA که در آنها اعمال سلولی به میزان زیادی نقش دارد، متفاوت است. نسخه‌برداری ویروس آنفلوانزا در هسته سلول رخ می‌دهد. mRNAهای ویروسی از نوکلئوکپسید سنتز می‌شوند. پلی‌مراز کدشده توسط ویروس که مجموعه‌ای از سه پروتئین P می‌باشد، به طور مستقل در نسخه‌برداری نقش دارد. با وجود این، عمل پلی‌مراز توسط انتهای ′۵ متیله شده و کلاهک‌گذاری شده (Capped) نسخه‌های سلولی که به تازگی توسط RNA پلی‌مراز II سلولی سنتز شده‌اند، آغاز می‌شود.به همین دلیل است که داکتینومایسین و آلفا - آمانیتین که موجب مهار نسخه‌برداری سلولی می گردند، از نسخه‌برداری ویروس آنفلوانزا نیز ممانعت می‌کنند؛ در صورتی که عوامل فوق بر روی نسخه‌برداری‌سایر ویروسهای RNA (ازجمله پارامیکسوویروس‌ها) اثری ندارند، زیرا پارامیکسوویروس‌ها در سنتز RNA ویروسی از نسخه‌های سلولی استفاده نمی‌کنند.

۶ قطعه ژنومی معمولاً mRNAهای مونوسیسترونیک را ایجاد می کنند که به ۶ پروتئین ویروسی در سیتوپلاسم سلولی ترجمه می‌شوند. دو نسخه دیگر پس از پردازش، هر کدام دو mRNA را تولید می‌کنند که با الگوی متفاوت ترجمه می‌شوند. پروتئین‌های NS_1 و NP به طور انتخابی در اوایل عفونت ویروسی معمولاً در اوایل عفونت ویروسی سنتز می‌شوند. پروتئین‌های ساختمانی در مراحل بعدی عفونت و به میزان زیادی تولید می‌شوند. ترشح دو گلیکوپروتئین HA و NA پس از ایجاد تغییرات لازم، صورت می‌گیرد.

پروتئین غیرساختمانی NS_1 ویروس آنفلوانزا بیان ژن ویروس و سلول را تنظیم می‌کند. پروتئین NS_1 به توالی پلی (A) متصل شده و از خروج mRNAهای پردازش شده از هسته ممانعت می‌کند. این امر احتمالاً تجمعی از مولکول‌های دهندهٔ سلولی را ایجاد می‌کند تا پرایمرهای مورد نیاز جهت‌سنتز mRNA ویروسی را فراهم نماید. پروتئین NS_2 با پروتئین M_1 واکنش داده و در خروج RNPهای ویروسی از هسته‌مؤثر می‌باشد.

ج) همانندسازی RNA ویروسی

پروتئین‌های پلی‌مرازی که توسط ویروس کد می‌شوند همانندسازی ژنوم ویروسی را انجام می‌دهند و در نسخه‌برداری نیز نقش دارند. مکانیسم‌های تنظیم کننده اعمال نسخه‌برداری و همانندسازی پروتئین، به فراوانی یک یا چند پروتئین نوکلئوکپسیدی بستگی دارند.

الگوهایی که جهت سنتز RNA ویروسی به کار می‌روند مانند تمامی ویروس‌های حاوی RNA زنجیر منفی، توسط نوکلئوپروتئین‌ها پوشیده می‌شوند. معمولاً تنها RNAهایی که کاملاً آزاد می‌باشند، mRNAها هستند. تولید کپی‌های کامل زنجیر مثبت از هر قطعه زنجیر منفی نخستین مرحله در همانندسازی ژنوم می‌باشد. دو انتهای کپی‌های آنتی‌ژنوم با mRNAها از نظر فقدان کلاهک در انتهای ′۵ و در پلی آدنیله نبودن و ناقص نبودن در انتهای ′3 تفاوت دارند. جهت تولید کپی‌های RNA ژنوم این کپی‌ها به عنوان الگو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در هر دو انتهای تمامی قطعات RNA ویروسی توالی‌های مشترک وجود دارد و این بدان معنی است که تشکیلات سنتزکنندهٔ RNAقادرند آنها را به خوبی شناسایی کنند. امتزاج قطعات ژنومی در سلول‌هایی که با دو ویروس مختلف آلوده شده‌اند باعث ایجاد نوترتیبی ژنتیکی در این ویروس‌ها می‌گردد. فرکانس نوترتیبی حدود ۴۰ درصد می‌باشد.

د) کامل شدن (بلوغ)

ویروس با جوانه‌زدن از سطح سلول کامل می‌شود. هر یک از اجزای مختلف ویروسی به طریق متفاوتی به محل جوانه‌زدن می‌رسند. در هسته سلول نوکلئوکپسیدها تجمع می‌یابند و سپس به سطح سلول حرکت می‌کنند. در شبکه آندوپلاسمی گلیکوپروتئین‌های HA و NA سنتز و سپس اصلاح شده و به شکل ترایمر و تترامر تجمع می‌یابند و درون غشاء پلاسمایی قرار می‌گیرند. اتصال نوکلئوکپسید به انتهای سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین‌ها از طریق پروتئین M_1 به عنوان پل انجام می‌شود. ویریون‌های جدید از طریق جوانه‌زدن از سلول خارج می‌شوند. چنانچه سلول میزبان، آنزیم پروتئولیتیک خارج سلولی مناسبی داشته باشد، مولکول HA به صورت HA1 و HA2 تجزیه می‌شود. NA معمولاً اسیدهای سیالیک انتهایی را از گلیکوپروتئین‌های سطحی سلول جدا می‌کند و در نتیجه رهایی ذرات ویروسی را از سلول تسهیل و مانع تجمع آنها می‌گردد.

بسیاری از ذراتی که تولید می‌شوند عفونی نیستند. گاهی ذرات حاصل، فاقد تمامی قطعات ژنومی می‌باشند و معمولاً یکی از قطعات بزرگ RNA خود را از دست می‌دهند. این ذرات غیرعفونی قادر به هماگلوتیناسیون بوده و می‌توانند در تکثیر ویروس‌های کامل نقش داشته باشند.

سیستم‌های ژنتیکی معکوسی در دسترس هستند که امکان تولید ویروس‌های عفونی آنفلوانزا از DNAهای مکمل (cDNA) کلون شده از قطعات RNA ویروسی را فراهم می‌سازند و مطالعات عملکردی و جهش‌زایی را تسهیل می‌نمایند.

عفونت‌های ویروس آنفلوانزا در انسان

در جدول ۳-۳۹ مقایسه ویروس آنفلوانزا با سایر ویروس‌های بیماریزای دستگاه تنفسی نشان داده شده است. ویروس آنفلوانزا در اینجا مورد توجه قرار گرفته است.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

ویروس آنفلوانزا از طریق ترشحات تنفسی یا تماس با دست یا اجسام آلوده منتقل می‌شود. تعداد کمی از سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی آلوده می‌شوند و چنانچه توسط رفلکس سرفه به بیرون رانده نشوند و توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی ایمونوگلوبین A (IgA) خنثی نگردند یا توسط مهارکننده‌های غیراختصاصی ترشحات مخاطی غیرفعال نگردند، ویریون‌های جدید تولید و به سلول‌های مجاور منتشر می‌گردند و چرخه تکثیر ویروس تکرار می‌شود. نورآمینیداز ویروسی ویسکوزیته غشاء مخاطی را در مجاری تنفسی کاهش داده و باعث تسهیل انتشار ویروس به بخش‌های تحتانی دستگاه تنفس می‌گردد. تعدادی از سلول‌ها طی مدت کوتاهی به ویروس آلوده گشته و سرانجام از بین می‌روند.

دورهٔ کمون بیماری (از زمان آلودگی با ویروس تا شروع بیماری) حدود ۴-۱ روز است که به میزان ویروس وارد شده‌و وضعیت ایمنی میزبان بستگی دارد. انتشار ویروس از روزقبل از ظهور علایم بیماری شروع شده و در مدت ۲۴ ساعت به حداکثر می‌رسد و مدت ۲-۱ روز در این حد باقی مانده و سپس طی ۵ روز کاهش می‌یابد. به ندرت می‌توان ویروس عفونی را از خون جدا کرد.

حدود یک روز بعد از شروع انتشار ویروس در ترشحات تنفسی اینترفرون قابل مشاهده می‌باشد. ویروس‌های آنفلوانزا به

اثرات ضد ویروسی اینترفرون حساس هستند و تصور بر این است که پاسخ ایمنی ذاتی در بهبودی میزبان مؤثر می‌باشد. بعد از ۲-۱ هفته دیگر پاسخ آنتی‌بادی و ایمنی سلولی مشاهده می‌شود.

عفونت‌های ناشی از ویروس آنفلوانزا موجب تخریب و جداسازی مخاط مجاری تنفسی می‌گردند اما غشاء پایه اپی‌تلیوم را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. ترمیم کامل آسیب سلولی حدود یک ماه طول می‌کشد. آسیبی که در اثر عفونت ویروسی به اپی‌تلیوم تنفسی وارد می‌شود میزان مقاومت مجرای تنفسی را علیه تهاجم باکتری‌هایی مانند استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک‌ها، و هموفیلوس آنفلوانزا کاهش می‌دهد.

ادم و ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در پاسخ به تخریب و پوسته پوسته شدن سلول‌های مجاری تنفسی با تکثیر ویروس مرتبط بوده و علایم بیماری موضعی می‌باشند. توجیه علایم عمده و عمومی آنفلوانزا مشکل می‌باشد و احتمالاً در اثر تولید سایتوکاین‌ها ایجاد می‌گردند.

یافته‌های بالینی

ویروس آنفلوانزا به طور عمده به مجرای تنفسی تهاجم می‌کند. این بیماری خطرات جدی برای سالمندان، بچه‌های خیلی کوچک و افرادی که بیماری‌های زمینه‌ای مانند مشکلات ریوی، کلیوی و قلبی، سرطان، دیابت و یا مهار ایمنی دارند، ایجاد می‌کند.

الف) آنفلوانزای بدون عارضه

علایم بیماری آنفلوانزای کلاسیک معمولاً به طور ناگهانی ظاهر شده و با لرز، سردرد و سرفه خشک همراه می‌باشد که متعاقب آن تب بالا، دردهای عضلانی، بی‌قراری و بی‌اشتهایی رخ می‌دهد. تب و علایم عمومی معمولاً ۵-۳ روز و علایم تنفسی به طور مشخص ۴-۳ روز ادامه می‌یابد. ۴-۲ هفته بعد از فروکش کردن علایم، سرفه و ضعف عمومی ممکن است پایدار بماند. ممکن است عفونت‌های خفیف و بدون علامت بالینی دیده شوند. علایم فوق می‌تواند توسط هر سویه‌ای از ویروس آنفلوانزای A و B اتفاق بیفتد. برعکس، ویروس آنفلوانزای C بندرت موجب سندرم آنفلوانزا می‌گردد و علایم آن معمولاً به صورت بیماری سرماخوردگی معمولی ظاهر می‌شود. آب‌ریزش بینی و سرفه ممکن است به مدت چند هفته ادامه داشته باشد.

علایم بالینی آنفلوانزا در کودکان شبیه بزرگسالان می‌باشد. با وجود این، اطفال ممکن است تب شدیدتر و علایم گوارشی مثل استفراغ بیشتری داشته باشند. تشنج ناشی از تب گاهی ممکن است در این بیماری رخ دهد. ویروس آنفلوانزای A در ایجاد خروسک یا خناق که ممکن است شدید باشد در کودکان کمتر از یک سال نقش مهمی دارد و ممکن است موجب بروز بیماری شدیدی گردد.

در نهایت التهاب گوش میانی (اوتیت مدیا) ممکن است رخ دهد. بیماری آنفلوانزا هنگامی که به شکل اپیدمی ظاهر می‌شود، یافته‌های بالینی به حدی است که تشخیص بیشتر موارد بیماری به سهولت میسر است. اما براساس یافته‌های بالینی نمی‌توان موارد تک‌گیر را تشخیص داد. با وجود این، این ویروس‌ها بندرت پنومونی ویروسی شدید که عارضه عفونت ویروس آنفلوانزای A است را ایجاد می‌کنند.

ب) پنومونی

معمولاً در افراد مسن و ضعیف به خصوص مبتلایان به بیماری‌های قلبی - عروقی یا سایر بیماری‌های مزمن عوارض شدید بیماری آنفلوانزا اتفاق می‌افتد. حاملگی در برخی از اپیدمی‌ها عامل خطری برای ایجاد عوارض کشندهٔ بیماری می باشد. افزایش موارد مرگ و میر که در هنگام اپیدمی آنفلوانزایی رخ می‌دهد اغلب ناشی از پنومونی، بیماری‌های قلبی - عروقی و کلیوی می‌باشد.

پنومونی‌هایی که بعد از عفونت آنفلوانزا رخ می‌دهند، می‌تواند ناشی از ویروس، باکتری یا هر دو باشد. در انتقال عوامل بیماریزا به قسمت‌های تحتانی دستگاه تنفسی افزایش ترشحات مخاطی نقش مهمی دارند. عفونت آنفلوانزا حساسیت بیماران نسبت به عفونت ثانویه باکتریایی را تسهیل می‌کند که این حساسیت در اثر اختلال در مژه‌های سلول‌ها و سلول‌های فاگوسیتی و فراهم شدن محیط غنی جهت رشد باکتری‌ها توسط ترشحات آلوئول‌ها می‌باشد. پاتوژن‌های باکتریایی که موجب عفونت ثانویه می گردند اغلب شامل استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا می‌باشند.

پنومونی ناشی از ویروس - باکتری نسبت به پنومونی اولیه آنفلوانزایی تقریباً سه برابر بیشتر رخ می‌دهد. اساس مولکولی اثرات سینرژیسمی بین ویروس و باکتری ممکن است ناشی از این باشد که برخی از سویه‌های استافیلوکوکوس اورئوس نوعی پروتئاز ترشح می‌کنند که HA ویروس آنفلوانزا را تجزیه کرده و در نتیجه تعداد ویروس‌های عفونی در ریه افزایش می‌یابند و انتشار عفونی ویروس تسهیل می‌گردد.

ج) سندرم ری (Reye syndrome)

سندرم ری نوعی آنسفالوپاتی حاد در کودکان و نوجوانان است که معمولاً در سنین ۱۶-۲ سالگی رخ می‌دهد. میزان مرگ و میر در این سندرم (۴۰-۱۰ درصد) بالا می‌باشد. علت بروز این سندرم هنوز شناسایی نشده است، اما این سندرم به عنوان عارضه‌ای از آنفلوانزای A و B و عفونت‌های ناشی از ویروس هرپس ویروس واریسلا - زوستر شناخته شده است. احتمالاً بین مصرف سالیسیلات‌ها و ایجاد سندرم ری ارتباطی وجود دارد. کودکانی که علایم شبیه آنفلوانزا دارند. شیوع سندرم ری با کاهش استفاده از سالیسیلات‌ها در کودکان دچار سندرم‌های شبه آنفلوانزا کاهش یافته است.

ایمنی

ایمنی نسبت به آنفلوانزا طولانی و اختصاصی زیرتیپ می‌باشد. آنتی‌بادی علیه HA و NA در ایجاد ایمنی علیه بیماری آنفلوانزا مهم است، در صورتی که آنتی‌بادی‌هایی که علیه سایر پروتئین‌های ویروسی ایجاد می شوند اثر حفاظت کنندگی ندارند. مقاومت در برابر شروع عفونت مربوط به آنتی‌بادی ضد هماگلوتینین می باشد؛ در صورتی که، کاهش شدت بیماری و میزان انتشار ویروس در ارتباط با آنتی‌بادی ضد نورآمینیداز می‌باشد.

حفاظت در برابر عفونت در ارتباط با آنتی‌بادی موجود در سرم و آنتی‌بادی IgA ترشحی موجود در بینی می‌باشد. در پیشگیری از عفونت آنتی‌بادی ترشحی موضعی نقش مهمی دارد. آنتی‌بادی‌های سرمی ماهها تا سال‌ها پایدار می‌مانند؛ در صورتی که، آنتی‌بادی‌های ترشحات مخاطی نیمه عمر کوتاهی (معمولاً در حد چند ماه) دارند. وجود آنتی‌بادی همچنین دورهٔ بیماری را تعدیل می‌کند. افرادی که تیتر پایین آنتی‌بادی دارند ممکن است به عفونت ویروس آنفلوانزا مبتلا شوند،اما بیماری خفیف خواهد بود. ایمنی ایجاد شده همیشه‌کامل نیست، زیرا گاهی عفونت مجدد با همان ویروس‌اتفاق می‌افتد.

سه تیپ ویروس آنفلوانزا از نظر آنتی‌ژنی شباهتی به هم ندارند بنابراین ایمنی متقاطعی ایجاد نمی‌کنند. هنگامی که در یک تیپ ویروسی تغییرات آنتی‌ژنی خفیفی اتفاق می‌افتد، شخصی که در معرض ویروس اولیه قرار می گیرد و آنتی‌بادی علیه آن را دارد هنگامی که با ویروس جدید مواجه می‌شود ممکن است بیماری خفیفی نشان دهد. عفونت‌های بعدی یا واکسیناسیون، پاسخ آنتی‌بادی ضد زیرتیپ اولیه آنفلوانزا را که قبلاً رخ داده بود، افزایش می‌دهد که این پدیده را Original antigenic sin می‌گویند.

تصور بر این است که نقش اصلی پاسخ ایمنی سلولی در آنفلوانزا پاکسازی عفونت می‌باشد. سلول‌های T سیتوتوکسیک احتمالاً با متلاشی نمودن سلول‌های آلوده، به پاکسازی عفونت کمک می‌کنند. قابل ذکر است که پاسخ لنفوسیت T سیتوتوکسیک واکنش متقاطع بیشتری از پاسخ اختصاصی سویه نشان می‌دهد (قادر به تخریب سلول‌های آلوده به هر زیر تیپ ویروس می باشد) و به نظر می‌رسد که هدف این پاسخ لنفوسیت T سیتوتوکسیک، عمدتاً پروتئین‌های داخلی (NP وM) باشد تا گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس.

تشخیص آزمایشگاهی

علایم بالینی ناشی از عفونت‌های تنفسی ویروسی می‌تواند توسط تعدادی از ویروس‌های مختلف ایجاد شود. بنابراین شناسایی آنفلوانزا به جداسازی ویروس، شناسایی آنتی‌ژن‌ها یا اسید نوکلئیک ویروسی در سلول‌های بیماران یا اثبات پاسخ ایمنی اختصاصی در بدن بیمار بستگی دارد.

نمونه‌های شستشو، قرقره کردن و سوآپ‌های گلو بهترین نمونه‌ها برای تشخیص بوده و باید در طی ۳ روز از شروع علایم بیماری گرفته شود.

الف) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

تست‌های سریع بر اساس تشخیص RNAی آنفلوانزا در نمونه‌های بالینی با استفاده از تکنیک RT-PCR برای تشخیص آنفلوانزا فراهم شده است. این تکنیک سریع (در کمتر از یک روز) حساس و اختصاصی است. تکنیک‌های مولکولی چندگانه درحال گسترش هستند و امکان شناسایی سریع پاتوژن‌های متعدد را توسط یک تست فراهم می‌کنند.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

چنانچه نتوان نمونه‌ها را بلافاصله بررسی نمود باید در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شوند و نباید منجمد گردند، زیرا انجماد و ذوب‌شدن توانایی بقاء ویروس را کاهش می‌دهد.با وجود این، اگر نمونه بیش از ۵ روز نگهداری شود بایددر $-70°C$ منجمد و ذخیره شود.

روش‌های کشت ویروسی حدود ۱۰-۳ روز طول می‌کشد. روش‌های انتخابی جداسازی ویروس آنفلوانزا، استفاده از تخم‌مرغ‌های جنین‌دار و سلول‌های اولیه کلیه میمون می‌باشند. با این حال برخی از رده‌های سلولی پیوسته نیز ممکن است استفاده گردد. نگهداری کشت‌های سلولی در غیاب سرم انجام می‌شود تا

ویروس از عوامل مهارکنندهٔ غیراختصاصی دور باشد. همچنین جهت تجزیه مولکول HA تریپسین به محیط کشت می‌افزایند که در این حالت ویروس در سراسر محیط کشت منتشر می‌شود.

۵-۳ روز پس از تلقیح، با روش همادسورپشن و یا ۷-۵ روز بعد، از طریق هماگلوتیناسیون می‌توان کشت‌های سلولی را از نظر وجود ویروس بررسی نمود. در صورتی که نتایج بررسی و حضور ویروس منفی باشند، نمونه را در محیط کشت جدید پاساژ می‌دهند. این انتقال ضروری بوده زیرا ایزوله‌های اولیه اغلب پرنیاز هستند و رشد آهسته دارند.

ایزوله‌های ویروسی از طریق تست ممانعت از هماگلوتیناسیون (HI) که تیپ و زیرتیپ ویروسی را سریعاً تعیین می‌نماید، مشخص می‌گردند. بدین منظور، باید سرم‌های کنترل سویه‌های شایع اخیر استفاده گردد. توسط آنتی‌سرم ضد زیرتیپ مشابه هماگلوتیناسیون ایزوله‌های جدید مهار خواهد شد.

به منظور تشخیص سریع در کشت‌های سلولی می‌توان ویروس را روی ویال‌های صفحه‌ای، تلقیح نموده و ۴-۱ روز بعد با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه عوامل تنفسی رنگ‌آمیزی نمود. کشت‌های ویروسی سریع همچنین با استفاده از روش RT-PCR مورد بررسی قرار می‌گیرند.

آنتی‌ژن‌های ویروس موجود در سلول‌های ایزوله شده از ترشحات بینی را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی‌های فلورسانس شناسایی نمود. این تست سریع است، اما حساسیت آن به اندازه جداسازی ویروس نیست و تمامی مشخصات سویه ویروسی را مشخص نکرده و ویروس نیز جدا نمی‌شود. تست‌های تشخیص سریع آنتی‌ژن آنفلوانزا به صورت تجاری در دسترس بوده و در کمتر از ۱۵ دقیقه قابل انجام است. با این حال این تست‌ها از نظر حساسیت و ویژگی مختلف هستند، و یک نتیجهٔ منفی عفونت آنفلوانزا را رد نمی‌کند.

ج) سرولوژی

هنگام عفونت ناشی از ویروس آنفلوانزا علیه پروتئین‌های مختلف سلولی (هماگلوتینین، نورآمینیداز، نوکلئوپروتئین و ماتریکس) آنتی بادی تولید می‌شود. پاسخ ایمنی که نسبت به گلیکوپروتئین HA تولید می‌شود با مقاومت بدن علیه عفونت مرتبط می‌باشد.

از تست‌های سرولوژی مانند مهار هماگلوتیناسیون (HI) و الایزا می‌توان جهت تشخیص استفاده نمود. چون افراد سالم معمولاً آنتی‌بادی علیه ویروس آنفلوانزا دارند، بنابراین بررسی سرم‌های دوره حاد و نقاهت ضروری می‌باشد. بنابراین جهت نشان دادن عفونت آنلفوانزا افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی‌بادی ضروری می‌باشد. در سرم‌های انسانی اغلب مهارکننده‌های پروتئین مخاطی (موکوپروتئین) غیراختصاصی وجود دارند که باید قبل از انجام تست HI آنها را از بین برد.

چنانچه آنتی‌ژن مناسبی در دسترس باشد، از طریق تست هموآگلوتیناسیون مهاری (HI) می‌توان سویه ویروس عفونی را شناسایی نمود. حساس‌ترین و بهترین روش پیشگویی حساسیت فرد نسبت به عفونت تست خنثی‌سازی (Nt) می‌باشد، اما کمتر در دسترس بوده و انجام این تست‌ها خیلی مشکل و وقت‌گیر است. تست الایزا نسبت به سایر روش‌ها حساسیت بیشتری دارد.

به هنگام تلاش برای شناسایی سویه ویروس آنفلوانزا گاهی مشکلاتی در ارتباط با پاسخ آنتی‌بادی بیمار رخ می‌دهد، زیرا پاسخ‌های افزایش یافتهٔ ایمنی [در پاسخ به عفونت گذشته] به کرات رخ می‌دهند.

اپیدمیولوژی

در تمامی نقاط جهان ویروس آنفلوانزا پراکنده بوده و سالانه موجب اپیدمی‌هایی با شدت متفاوت می‌شود. برآورد می‌شود که در سراسر جهان اپیدمی‌های ناشی از ویروس آنفلوانزا سالانه موجب ۵-۳ میلیون بیماری شدید و ۵۰۰,۰۰۰-۲۵۰ هزار مورد مرگ می‌گردند. تأثیر اقتصادی شیوع آنفلوانزا A به خاطر میزان ابتلاء مرتبط با عفونت‌ها مشخص‌می‌باشد. تخمین‌می‌زنند که بسته به میزان اپیدمی هزینه‌های اقتصادی حدود ۶۰-۱۰ میلیون دلار در هر یک میلیون جمعیت در کشورهای صنعتی صرف می‌شود.

از نظر الگوی اپیدمیولوژی سه تیپ ویروس آنفلوانزا به میزان زیادی با هم تفاوت دارند. ویروس آنفلوانزای تیپ C بیماری‌های اپیدمیک ایجاد نکرده و تنها عفونت‌های خفیف تنفسی و تک‌گیر ایجاد می‌کند که به همین دلیل از اهمیت کمتری برخوردار است. ویروس آنفلوانزای B گاهی اپیدمی‌هایی ایجاد می‌کند اما ویروس آنفلوانزای تیپ A به سرعت در قاره‌ها منتشر شده و اپیدمی‌های گسترده‌ای به نام پاندمی ایجاد می‌کند.

حداکثر میزان بروز آنفلوانزا در فصل زمستان رخ می‌دهد. وقوع اپیدمی‌های آنفلوانزایی در آمریکا معمولاً از ماه‌های ژانویه تا آوریل (و در نیمکره جنوبی از ماه می‌تا آگوست) می‌باشد. برای بقای ویروس در جامعه باید تماس فرد به فرد وجود داشته باشد. فعالیت ویروسی را می‌توان در مراکز بزرگ جمعیت در طی سال مشاهده نمود و این امر نشان می‌دهد که ویروس در جوامع به طور آندمی باقی مانده و عفونت‌های خفیف یا بدون علامت ایجاد می‌کند.

جدول ۳-۳۹. مقایسه ویروس‌هایی که عفونت مجاری تنفسی ایجاد می‌کنند

ویروس	بیماری	تعداد سروتیپ‌ها	ایمنی دائمی نسبت به بیماری	واکسن	دوره کمون بیماری
ویروس‌های RNA					
ویروس آنفلوانزا A	آنفلوانزا	زیاد	خیر	+	–
متاپنوموویروس	خروسک، برونشیولیت	چندین سروتیپ	خیر	–	–
ویروس پاراآنفلوانزا	خناق (خروسک)	زیاد	خیر	–	–
ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی	برونشیولیت	۲	خیر	–	–
ویروس سرخجه	سرخجه	۱	بلی	+	–
ویروس سرخک	سرخک	۱	بلی	+	–
ویروس اوریون	پاروتیت (التهاب غدد بناگوشی) منتژیت	۱	بلی	+	–
رینوویروس	سرماخوردگی معمولی	زیاد	خیر	–	–
کوروناویروس	سرماخوردگی معمولی	زیاد	خیر	–	–
کوکساکی ویروس	هرپانژین، پلورودینی	زیاد	خیر	–	–
ویروس‌های DNA					
ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱	التهاب لثه و دهان	۱	خیر	–	+
ویروس اپشتاین بار	منونوکلئوز عفونی	۱	بلی	–	+
ویروس واریسلا/ زوستر	آبله مرغان، زونا	۱	بلی[1]	+	+
آدنوویروس	فارنژیت، پنومونی	زیاد	خیر	–	+

1. نسبت به آبله مرغان ایمنی دائمی می‌دهد اما نسبت به زونا ایمنی دائمی ایجاد نمی‌کند.

الف) تغییر آنتی‌ژنی

بروز اپیدمی‌های متناوب بیماری آنفلوانزا در جوامع ناشی از تغییرات آنتی‌ژنی در یک یا هر دو گلیکوپروتئین سطحی ویروس می‌باشد. هنگامی که تعداد افراد مستعد در جامعه به حد کافی برسد، سویه جدید ویروسی موجب اپیدمی می‌گردد. تغییرات آنتی‌ژنی ممکن است تدریجی باشد که به همین دلیل اصطلاح آنتی‌ژنیک دریفت را به کار می‌برند که به خاطر جهش‌های نقطه‌ای و تغییراتی در مکان‌های عمدهٔ آنتی‌ژنی بر روی گلیکوپروتئین‌های ویروسی می‌باشد (شکل ۳-۳۹) یا ممکن است این تغییرات به صورت ناگهانی و شدید باشد که اصطلاح آنتی‌ژنیک شیفت را به کار می‌برند که به علت نوترتیبی ژنتیکی در طی عفونت همزمان با دو ویروس با سویه‌های مختلف رخ داده است.

در هر سه تیپ ویروس آنفلوانزا، آنتی‌ژنیک دریفت (تغییرات آنتی‌ژنی خفیف) مشاهده شده است، در صورتی که فقط در ویروس آنلفوانزای A آنتی‌ژنیک شیفت (تغییرات آنتی‌ژنی عمده) مشاهده می‌شود که احتمالاً به این دلیل است که ویروس آنفلوانزای تیپ‌های B و C محدود به انسان می‌باشند، اما ویروس آنفلوانزای A در پرندگان و سایر حیوانات هم وجود دارد. تصور بر این است که سویه‌های حیوانی ویروس آنفلوانزای A با نوترتیبی ژنتیکی از ژن‌های گلیکوپروتئین موجب تغییرات آنتی‌ژنیک شیفت می‌گردند. از برخی پرندگان آبی به خصوص اردک، ماکیان اهلی مانند بوقلمون، مرغ، غاز، اردک و همچنین خوک و اسب و حتی نهنگ و خوک آبی نیز ویروس‌های آنفلوانزای A جدا شده است. بررسی‌های سرولوژیک بیانگر شیوع بالای عفونت ویروس آنفولانزا در گربه‌های اهلی می‌باشد.

اپیدمی‌های آنفلوانزا به صورت موجی اتفاق می‌افتد و هیچگونه تناوب منظمی در وقوع اپیدمی‌ها وجود ندارد. در جامعه میزان بروز این بیماری نشان دهنده دو عامل است: میزان تغییرات آنتی‌ژنی خفیف در ویروس و میزان تغییرات ایمنی در جمعیت. فاصله بین اپیدمی‌های ناشی از ویروس آنفلوانزا A

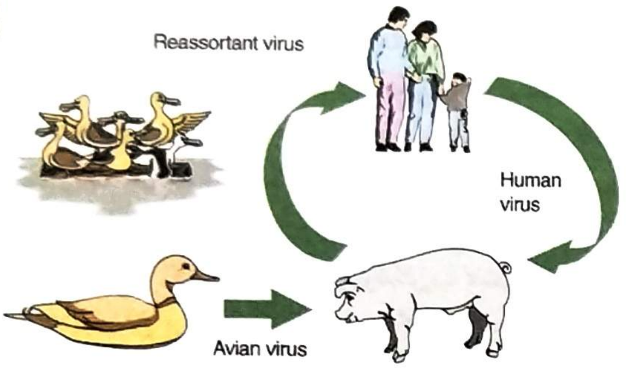
حدود ۳-۲ سال می‌باشد. در حالی که دورهٔ بین اپیدمی‌های ویروس آنفلوانزا B طولانی‌تر بوده و حدود ۶-۳ سال می‌باشد. هنگامی که یک زیرتیپ جدیدی از ویروس آنفلوانزای A طی هر ۴۰-۱۰ سال ظاهر می‌شود، پاندمی بروز می‌کند. مطالعات سرواپیدمیولوژیک عامل اپیدمی‌ها در سال ۱۸۹۰ (H2N8) و ۱۹۰۰ (H3N8) پیشنهاد نمودند و اپیدمی‌ها رخ داده در سال‌های ۱۹۱۸ (H1N1)، ۱۹۵۷ (H2N2) و ۱۹۶۸ (H3N2) را از نظر ویروس‌شناسی تأیید نمودند. ساب‌تیپ H1N1 مجدداً در سال ۱۹۷۷ بروز یافت، هر چند که هیچ اپیدمی‌ای تحقق نیافت.

ویروس نوظهور H1N1 با منشأ خوکی در اوایل سال ۲۰۰۹ ظاهر شد و در کمتر از یکسال به حالت پاندمی در آمد. ویروس‌های نوظهور نوع بازآرایی شده‌ای متشکل از ژن‌های ویروس‌های خوکی آمریکای شمالی و اوراسیایی همچنین انواع ویروس‌های آنفلوانزای پرندگان و انسانی بوده‌اند. این ویروس به سرعت در بین انسان‌ها منتقل شد و در سرتاسر جهان انتشار یافت و بیش از ۱۸ هزار مورد مرگ را موجب گردید. شدت بیماری با سرماخوردگی فصلی قابل مقایسه بود. ویروس پاندمیک که به صورت A(H1N1) pdm09 مشخص می‌شود ویروس آنفولانزای فصلی شده است و همراه با سایر ویروس‌های فصلی در حال انتشار است و به نظر می‌رسد که سویه ویروسی در گردش H1N1 قبلی را جایگزین نموده باشد.

نظارت و کنترل اپیدمی‌های آنفلوانزایی جهت شناسایی ظهور سویه‌های جدید با هدف تهیه واکسن علیه آنها قبل از اینکه اپیدمی رخ دهد، ضروری می‌باشد. سیستم نظارتی ممکن است شامل جوامع حیوانی به ویژه پرندگان، خوک‌ها و اسب‌ها نیز باشد. در هنگام یک اپیدمی کوچک جداسازی ویروسی با هماگلوتینین تغییر یافته در اواخر بهار اپیدمی احتمالی در زمستان سال آینده را نشان می دهد. قبل از وقوع اپیدمی‌های آنفلوانزای A و B این نشانه اخطار که موج پیشرو (Herald wave) نامیده شده، مشاهده می‌شود.

ب) آنفلوانزای پرندگان

بررسی توالی ژنوم ویروس‌های آنفلوانزای A که از میزبان‌های متعددی در نقاط مختلف جهان جدا شده، نشان می‌دهد که تمامی ویروس‌های آنفلوانزای پستانداران از ویروس‌های آنفلوانزای پرندگان منشأ گرفته‌اند. ۱۸ زیرتیپ HA که در پرندگان مشاهده شده، تنها تعداد کمی به پستانداران (H1، H2، H3، H5، H7 و H9 در انسان‌ها، H1، H2 و H3 در خوک، H3 و H7 در اسب) منتقل شده است. در مورد نورآمینیداز



شکل ۵-۳۹. به منظور ایجاد ویروس‌های آنفلوانزای نوترتیب انسان و پرندگان، خوک ممکن است به عنوان میزبان حد واسط عمل نماید. این ویروس‌های جدید قادر به ایجاد پاندمی می‌باشند.

نیز همین الگو مشاهده می‌شود.از ۱۱ زیرتیپ موجود که در پرندگان شناسایی شده است تنها دو زیرتیپ (N1 و N2) در انسان مشاهده شده است.

بیماری آنفلوانزای پرندگان در مرغ و بوقلمون به صورت عفونت‌های کشنده تا مخفی مشاهده می‌شود. در اردک‌ها بیشترموارد آنفلوانزایی بدون علامت بالینی می‌باشند. با وجود این، در سلول‌های پوششی مجرای روده ویروس‌های آنفلوانزای اردک تکثیر می‌یابند و با غلظت زیاد از طریق مواد دفعی در آب منتشر می‌گردند. این ویروس‌ها طی روزها و هفته‌ها در آب زنده می‌مانند. آنفلوانزای پرندگان احتمالاً یک عفونت منتقله‌از طریق آب می‌باشد و از پرندگان وحشی به پرندگان اهلی و خوک منتقل می‌شود.

تا به امروز تمامی سویه‌های پاندمیک انسانی از نوترتیبی ژنتیکی بین ویروس‌های آنفلوانزای پرندگان و انسان حاصل شده‌اند. اینکه خوک‌ها به عنوان محل انجام نوترتیبی‌ها عمل می‌کنند، توسط شواهد حمایت می‌گردد چون که سلول‌هایشان حاوی رسپتورهایی برای ویروس‌های پرندگان و پستانداران می‌باشند (شکل ۵-۳۹). سویه پاندمیک سال ۲۰۰۹ نوترتیب جدید و حاوی ژن‌های ویروس آنفولانزای انسانی و حیوانی با منشأ خوکی بود. کودکانی که در سنین مدرسه هستند، حاملین مهمی جهت انتقال بیماری آنفلوانزا می‌باشند. به دلیل اینکه در مدرسه تراکم جمعیت بالا است انتقال ویروس از طریق ترشحات تنفسی تسهیل شده و کودکان ویروس را به منزل انتقال می‌دهند و به آسانی به خانواده‌های خود منتشر می‌نمایند.

در سال ۱۹۹۷ در هنگ‌کنگ نخستین مورد عفونت انسان با ویروس آنفلوانزای A پرندگان (H5N1) روی داد. مرغ خانگی

منبع این عفونت گزارش گردید. تا سال ۲۰۰۶، ویروس آنفلوانزای پرندگان هم در پرندگان اهلی و هم وحشی در برخی از کشورها مانند آسیا، آفریقا، اروپا و خاور میانه گسترش یافت. اپیدمی ایجاد شده بزرگ‌ترین و شدیدترین مورد ثبت شده بود. از حدود ۴۲۵ موردی که توسط آزمایشگاه تأیید گردید، درماه می ۲۰۰۹ ایزوله‌هایی که از موارد انسانی جدا شده، کشنده بودند همگی قطعات RNA ژنومی ویروس‌های پرندگان را داشتند که نشان می‌داد ویروس پرندگان مستقیماً از پرندگان به انسان‌ها انتقال یافته است. تمامی شواهد تا به امروز نشان می‌دهد که تماس نزدیک با پرندگان بیمار، منشأ عفونت H5N1 انسانی بوده است. دغدغهٔ موجود آن است که علیرغم فرصت‌های کافی ویروس آنفلوانزای پرندگان H5N1 که فوق‌العاده پاتوژن هستند، توانایی انتشار گسترده را کسب کند و در میان جوامع انسانی پایدار بماند، این امر می‌تواند از طریق موتاسیون اکتسابی باشد. این رخداد به گسترش پاندمی آنفلوانزا منجر خواهد شد. سویه‌های دیگر آنفلوانزای پرندگان به دنبال محدودسازی تماس با پرندگان در عفونت‌های انسانی یافت شده‌اند، از جملهٔ آنها می‌توان به ویروس‌های H5N9 و H9N2 اشاره نمود.

ج) نوسازی ویروس آنفلوانزای ۱۹۱۸

در سال ۱۹۱۸ با استفاده از روش PCR قطعات ژنی ویروس آنفلوانزا را از ریه فردی که جان خود را به علت اپیدمی آنفلوانزای اسپانیایی از دست داده بود، به دست آوردند. توالی ژنوم از تمامی ۸ قطعه ژنوم این ویروس نشان داد که عامل بیماری، نوعی ویروس آنفلوانزای A زیرتیپ H1N1 با منشاء خوکی بوده است. مشخص شد که ویروس سال ۱۹۱۸ نوترتیبی ندارد، اما کاملاً از مخزن خوکی می‌باشد که با انسان‌ها سازگار شده است. ویروس عفونی حاوی تمام قطعات ژنی از پاندمی سال ۱۹۱۸ ساخته شد. برخلاف ویروس‌های آنفلوانزا معمولی، ویروس ۱۹۱۸ به طور وسیعی بیماریزاست و از جمله توانایی این را دارد که موش‌ها را سریعاً از بین ببرد. HA سال ۱۹۱۸ و ژن‌های پلی‌مرازی که ظاهر شدند مسئول ویرولانس بالا می‌باشند.

پیشگیری و درمان به وسیله دارو

آمانتادین هیدروکلراید و دارویی مشابه آن ریمانتادین به عنوان داروهای adamantane طبقه‌بندی می‌گردند که داروهای ضد ویروسی مهارکنندهٔ کانال یونی M_2 هستند و برای درمان و پیشگیری از بیماری آنفلوانزای A به کار می‌روند. مهارکنندگان NA زانامیویر، و اُسلتامیویر (که در سال ۱۹۹۹ تأیید مجوز شدند)، و پرامیویر (که در سال ۲۰۱۴ تأییدیه دریافت کرد) جهت درمان هم آنفلوانزای A و هم B مفید هستند. جهت آنکه کاملاً مؤثر باشند، این داروها باید خیلی زود در اوایل بیماری تجویز گردند. ویروس‌های مقاوم در خلال موارد درمان با مهارکننده‌های M_2 بسیار بیشتر از مهارکننده‌های NA و یا فراوانی بیشتر در کودکان نسبت به بالغین بروز می‌یابند. مقاومت به اُسلتامیویر با موتاسیون H275Y ژن NA مرتبط می‌باشد. طی سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۱۳ تمامی ویروس‌های آنفلوانزای در گردش به مهارکننده‌های M2 مقاوم بودند، در حالی که اغلب آنها به مهارکنندگان NA حساس بودند. بسته به حساسیت سویه‌های در گردش غالب، ساب‌تیپینگ می‌تواند برای تعیین درمان مناسب مفید باشد.

پیشگیری و کنترل از طریق واکسن‌ها

در ایالت متحده واکسن‌های غیرفعال ویروسی به طور اولیه جهت پیشگیری از بیماری آنفلوانزا استفاده می‌شوند. با وجود این، برخی از ویژگی‌های ویروس آنفلوانزا موجب شده که پیشگیری و کنترل بیماری، به خصوص از طریق واکسیناسیون مشکل باشد. واکسن‌های موجود به طور دائم عوض می‌شوند، زیرا ویروس‌ها متحمل تغییرات آنتی‌ژنی دریفت و شیفت می‌گردند. در سراسر دنیا در خصوص انتشار زیرتیپ‌های ویروس آنفلوانزا برنامه‌های نظارتی توسط آژانس‌های دولتی و سازمان بهداشت جهانی دائماً انجام می‌گیرد و چنانچه سویه جدیدی ظاهر شود و انتشار یابد، بلافاصله اطلاع می‌دهند.

توانایی طراحی واکسنی که تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ مؤثر در برابر بسیاری از زیرگونه‌های آنفولانزا را تحریک نماید پیشرفت عمده‌ای خواهد بود.

در خصوص واکسیناسیون آنفلوانزا مشکلاتی وجود دارد. اگرچه این واکسن موجب حفاظت در ۱۰۰-۷۰ درصد بزرگسالان سالم می‌شود اما در میان سالمندان و بچه‌ها میزان حفاظت کمتر (۶۰-۳۰ درصد) می‌باشد. واکسن‌های ویروسی غیرفعال معمولاً پاسخ‌های ایمنی سلولی یا IgA موضعی خوبی ایجاد نمی‌کنند. پاسخ ایمنی به مواجهه فردی که قبلاً با همان زیرتیپ از ویروس آنفلوانزای A آلوده شده، بستگی دارد.

الف) تهیه واکسن‌های ویروسی غیرفعال

واکسن‌های ویروسی آنفلوانزای A و B غیرفعال برای استفاده تزریقی در انسان‌ها مجاز شده‌اند. هر سال، سازمان بهداشت جهانی و فدرال، سویه‌هایی از ویروس آنفلوانزا را که باید در تهیه

واکسن استفاده شوند، مشخص می‌سازند. واکسن معمولاً شامل یک یا دو سویه ویروس تیپ A و ویروس تیپ B که در زمستان گذشته شایع بودند، می‌باشد.

در تخم‌مرغ‌های جنین‌دار سویه‌های انتخابی جهت تهیه واکسن، کشت داده می‌شوند. گاهی ویروس‌هایی که به طور طبیعی جدا می‌شوند، در تخم‌مرغ به آهستگی رشد می‌کنند که برای تولید واکسن نمی‌توان از آنها استفاده نمود. ویروس‌های نوترتیب جدیدی که در آزمایشگاه تولید می‌شوند آنتی‌ژن‌های سطحی مطلوبی دارند و ژن‌های تکثیری ویروس با تخم‌مرغ سازگار هستند و جهت تولید واکسن از این ویروس استفاده می‌شود. در سال ۲۰۱۲ یک واکسن بر پایهٔ سلول با استفاده از کشت‌های سلول حیوانی در دسترس قرار گرفت، که توانست برخی محدودیت‌های انواع تولیدی در تخم‌مرغ را برطرف نماید.

برای تهیه واکسن، ویروس را برداشته، خالص نموده و توسط سانتریفیوژ ناحیه‌ای تغلیظ می‌کنند و سپس به وسیله فرمالین یا بتا - پروپیولاکتون ویروس را غیرفعال می‌سازند. مقدار HA در هر دوز واکسن (تقریباً $15\mu g$ آنتی‌ژن) استاندارد است اما به دلیل اینکه در هنگام خالص‌سازی و ذخیره‌سازی NA ناپایدار است، مقدار NA استاندارد نمی‌باشد. هر دوز واکسن حاوی ۱۰ بیلیون ذره ویروس است.

واکسن‌هایی که در حال حاضر در دسترس می‌باشند به صورت ویروس کامل (Whole Virus=WV)، قسمتی از ویریون (Subvirion=SV) یا فرآورده‌های آنتی‌ژنی سطحی وجود دارند. واکسن ویروسی کامل حاوی ویروس کامل غیرفعال می‌باشد. واکسن SV حاوی ویروس خالص تخریب شده توسط دترجنت‌ها می‌باشند. واکسن‌های حاوی آنتی‌ژن سطحی از گلیکوپروتئین‌های خالص شده HA و NA تشکیل شده است. تمامی واکسن‌های موجود مؤثر و کارا می‌باشند.

ب) واکسن‌های ویروسی زنده

واکسن ویروسی زنده باید تخفیف حدت یافته باشند تا بیماری ایجاد نکند اما از بیماری جلوگیری نماید. با توجه به اینکه ویروس‌های آنفلوانزا مرتباً تغییر آنتی‌ژنی می‌دهند به منظور تضعیف ویروس بیماریزا انجام می‌گیرد. تنها راه عملی این است که روشی مناسب برای انتقال ژن‌های ضعیف شده از یک ویروس دهنده به هر یک از ایزوله‌های جدید اپیدمی یا پاندمی را تعریف کنند.

ویروس دهندهٔ سازگار با سرما قادر به رشد در $25°C$ بوده،اما در $37°C$ (درجه حرارت مجرای تنفسی پایین‌تر) رشد نمی‌کند و باید در نازوفارنکس که درجه حرارت پایین‌تری ($33°C$) دارد تکثیر یابد. در سال ۲۰۰۳ در ایالت متحده واکسن ویروس آنفلوانزا سه ظرفیتی، حساس به حرارت، سازگار با سرما و زنده تخفیف حدت یافته که از طریق اسپری نازالی (بینی) تجویز می‌گردد مجاز شد. این واکسن اولین واکسن زنده آنفلوانزا بود که در ایالت متحده آمریکا تأیید شد و نخستین واکسنی است که در ایالت متحده به صورت داخل بینی تجویز می‌گردد.

ج) استفاده از واکسن‌های آنفلوانزا

سابقه آلرژی نسبت به پروتئین موجود در تخم‌مرغ تنها عارضه و منع واکسیناسیون می‌باشد. به علت اینکه سویه‌های واکسن در تخم‌مرغ کشت داده می‌شوند، برخی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی تخم‌مرغ وارد واکسن می‌گردند.

برای گروه‌هایی که در معرض خطر بالا بوده و کودکان ۶ ماهه تا ۱۸ ساله واکسیناسیون سالانه آنفلوانزا پیشنهاد می‌شود. این گروه‌ها شامل: اشخاصی که در معرض خطر زیاد عفونت‌های آنفلوانزایی هستند (یعنی، افرادی که به بیماری‌های قلبی یا ریوی مزمن مبتلا هستند یا اختلالات متابولیکی یا کلیوی دارند، افرادی که در مراکز نگهداری سالمندان به سر می‌برند و کلیه اشخاص بالای ۶۵ سال، کودکان مبتلا به آسم و اشخاصی که به ویروس نقص ایمنی انسان مبتلا می‌باشند) و اشخاصی که ممکن است آنفلوانزا را به گروه‌های باخطر بالا انتقال دهند (پرسنل پزشکی، کارکنان مراکز نگهداری از بیماری‌های مزمن، اعضاء خانواده). واکسن ویروسی زنده داخل بینی برای اشخاص در گروه‌های خطر بالا توصیه نمی‌شود.

پیشگیری با رعایت بهداشت

اگر چه انتقال ویروس آنفلوانزا به طور اولیه از طریق انتشار آئروسل صورت می‌گیرد، انتقال از طریق دست نیز اهمیت ویژه‌ای دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد شستشوی دست‌ها با آب و صابون یا استفاده از شوینده‌های حاوی الکل تأثیر بسیار خوبی در کاهش میزان ویروس دارد.

خلاصه فصل

- ویروس‌های آنفولانزا پاتوژن‌های تنفسی مهمی می‌باشند.
- ویروس آنفولانزا تیپ A از نظر آنتی‌ژنیکی بسیار متغیر بوده، بیشتر اپیدمی‌ها و تمام پاندمی‌های جهانی را سبب می‌گردد.

- گاهاً ویروس آنفولانزا تیپ B دچار تغییرات آنتی‌ژنیکی می‌شود و می‌تواند موجب اپیدمی گردد.
- ویروس آنفولانزا تیپ C از نظر آنتی‌ژنیکی، ثابت است.
- سویه‌های ویروس آنفولانزا A در پرندگان آبی، اردک‌ها، ماکیان خانگی، خوک‌ها و اسب‌ها نیز یافت می‌شوند.
- ژنوم ویروس آنفولانزا به صورت RNA تک‌رشته‌ای پلاریته منفی و قطعه قطعه شده است.
- گلیکوپروتئین‌های سطحی، هماگلوتینین (HA) و نورامینیداز (NA) آنتی‌ژنیسیتهٔ ویروس آنفولانزا و ایمنی میزبان را موجب می‌گردند.
- تغییرات خفیف آنتی‌ژنی در هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) را antigenic drift گویند و به علت تجمع جهش‌های نقطه‌ای و به‌طور مستقل ایجاد می‌گردد.
- تغییرات عمده آنتی‌ژنی در هماگلوتینین (HA) و نورامینیداز (NA) را antigenic shift گویند که موجب تشکیل زیرگونهٔ جدید از ویروس آنفولانزا می‌گردد. antigenic shift بر اثر نوترتیبی ژنتیکی در میان قطعات ژنومی ویروس‌های انسان و پرندگان ایجاد می‌شود.
- از آنجا که انواع بسیار مختلفی از ویروس‌ها قادر به ایجاد عفونت‌های تنفسی هستند، تشخیص عفونت آنفولانزا به صورت کلینیکی قابل اعتماد نمی‌باشد و وابسته به روش‌های آزمایشگاهی می‌باشد.
- ایمنی به آنفولانزا طولانی‌مدت بوده و اختصاصی هر زیرگروه است. تنها آنتی‌بادی‌های ایجاد شده در برابر HA و NA آنتی‌بادی‌های محافظ می‌باشند.
- هر دو واکسن ویروس زنده و غیرفعال شده وجود دارد اما همزمان با ایجاد ویروس‌های آنفولانزای مختلف این واکسن‌ها نیز در حال منسوخ شدن می‌باشند.
- دارو برای آنفولانزا موجود است اما ویروس‌های مقاوم خصوصاً ویروس‌های مقاوم به مهارکننده‌های کانال یونی M_2 به فراوانی ظهور می‌یابند.
- ویروس‌های آنفولانزای A پرندگان، H5N1، H7N9، و H9N2 عفونت‌های انسانی تک‌گیر را ایجاد می‌کنند ولی توانایی انتقال پایدار انسان به انسان را کسب نکرده‌اند.

سؤالات مروری

۱ - در خصوص پیشگیری و درمان آنفولانزا کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح می‌باشد؟

(A) دوزهای یادآور واکسن توصیه نمی‌شوند.

(B) داروهایی که موجب مهار نورآمینیداز می‌شوند تنها علیه آنفلوانزای A مؤثرند.

(C) به زنان باردار نباید واکسن آنفلوانزا تجویز گردد.

(D) واکسن آنفلوانزا از چندین سروتیپ ویروسی تشکیل شده است.

(E) سویه‌های ویروس در واکسن آنفلوانزا از سالی به سالی فرق نمی‌کند.

۲ - نورآمینیداز ویروس آنفلوانزا کدام یک از ویژگی‌های زیر را ندارد؟

(A) در سطح پوشش خارجی ویروس قرار می‌گیرد.

(B) ساختمان زایده‌ای (نیزه‌ای) دارای ۴ مونومر مشابه است که هر یک فعالیت آنزیمی دارند.

(C) موجب تسهیل رهاسازی ذرات ویروسی از سلول‌های آلوده می‌گردد.

(D) ویسکوزیته لایه مخاطی را در مجرای تنفسی کاهش می‌دهد.

(E) دارای تشابه آنتی‌ژنی در بین تمامی ویروس‌های آنفلوانزای پستانداران است.

۳ - دربارهٔ مکانیسم بیماریزایی آنفلوانزا کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح می‌باشد؟

(A) از طریق ذرات معلق موجود در هوا ویروس آنفلوانزا به بدن میزبان وارد می شود.

(B) ویرمی شایع می‌باشد.

(C) ویروس اغلب در ریه موجب عفونت‌های پایدار می‌گردد.

(D) پنومونی ناشی از عفونت‌های ثانویه باکتریایی نمی‌باشد.

(E) عفونت ویروسی موجب نابودی سلول‌ها در مجرای تنفسی نمی‌گردد.

۴ - کدام یک از علایم بالینی زیر مربوط به آنفلوانزا نمی‌باشد؟

(A) تب
(B) درد عضلانی
(C) بی‌قراری
(D) سرفه خشک
(E) راش

۵ - در کدامیک از اجزاء ویروس آنفلوانزا آنتی‌ژن اختصاصی تیپ (A، B یا C) مشاهده می‌شود؟

(A) هماگلوتینین
(B) نورآمینیداز
(C) نوکلئوکپسید
(D) کمپلکس پلی‌مراز
(E) پروتئین اصلی غیرساختمانی
(F) لیپید موجود در پوشش ویروس

۶ - بیمار ۷۰ ساله‌ای در آسایشگاه سالمندان که از تجویز واکسن آنفلوانزا خودداری کرده و به آنفلوانزا مبتلا می‌گردد. یک هفته پس از ابتلا به آنفلوانزا در اثر پنومونی حاد می‌میرد. شایع‌ترین عامل پنومونی حاد که پس از آنفلوانزا رخ می‌دهد کدام است؟

(A) لژیونلا (B) استافیلوکوک اورئوس

(C) سرخک

(D) سیتومگالوویروس (E) لیستریا

۷ - در خصوص آنتی‌ژنیک دریفت در ویروس آنفلوانزا کدام یک از گزینه‌های زیر صحیح می‌باشد؟

(A) موجب تغییرات آنتی‌ژنی عمده می‌گردد.

(B) تنها در ویروس‌های آنفلوانزای A مشاهده می‌شود.

(C) به خاطر جهش‌های تغییر قالب در ژن‌های ویروسی رخ می‌دهد.

(D) به مرور زمان موجب بروز زیرتیپ‌های جدیدی می‌شود.

(E) عمدتاً پروتئین‌های ماتریکس را متأثر می‌سازد.

۸ - پزشک ۳۲ ساله‌ای به سندرم شبه آنفلوانزا به همراه تب، گلودرد، سردرد و درد عضلانی مبتلا می‌گردد. کشت ویروس آنفلوانزا جهت تأیید آزمایشگاهی این ویروس، درخواست شد. بهترین نمونه جهت جداسازی ویروس عامل عفونت کدام می‌باشد؟

(A) مدفوع

(B) مایعات حاصل از شستشوی نازوفارنکس

(C) مایعات وزیکولی

(D) خون (E) بزاق

۹ - کدام یک از جملات زیر در خصوص جداسازی ویروس آنفلوانزا صحیح می‌باشد؟

(A) تشخیص ویروس آنفلوانزا تنها با جداسازی ویروس میسر می‌باشد.

(B) با تلقیح ویروس به موش‌های نوزاد جداسازی ویروس صورت می گیرد.

(C) جداسازی ویروس به تعیین اپیدمیولوژی بیماری کمک می‌کند.

(D) اولین نمونه ایزوله شده به سهولت در کشت سلولی رشد می‌کند.

۱۰ - مخزن اصلی واریانت‌های آنتی‌ژنیک شیفت ویروس آنفلوانزا کدام است؟

(A) حاملین مزمن ویروس انسانی

(B) فاضلاب‌ها (C) خوک، اسب و ماکیان

(D) پشه‌ها (E) جوندگان

۱۱ - آنفلوانزای خوکی H5N1 بسیار بیماریزا (HPAI) می‌تواند انسان را آلوده کند همراه با مرگ و میر بالا، اما از پاندمی‌ها جدا نمی‌شود. موارد زیر جزء خصوصیات HPAI هستند، به جز یکی از موارد. آن مورد کدام است؟

(A) تماس مؤثر انسان با انسان

(B) حضور ژن‌های آنفلوانزای پرندگان

(C) عفونت مؤثر فراورده‌های حیوانات اهلی

(D) حضور ژن‌های RNA قطعه قطعه

۱۲ - کدام‌یک از موارد زیر درخصوص تست‌های تشخیص آنفلوانزا صادق است؟

(A) علایم بالینی به راحتی آنفلوانزا را از سایر بیماری‌های تنفسی افتراق می‌دهد.

(B) کشت ویروس تست تشخیص اصلی است چرا که سرعت آن بالاست.

(C) پاسخ‌های آنتی‌بادی بیماران برای تشخیص سویه ویروس آنفلوانزای درگیر اختصاصی است.

(D) تست RT-PCR به دلیل سرعت، حساسیت و ویژگی آن ترجیح داده می‌شود.

۱۳ - مکانیسم «antigenic drift» در ویروس‌های آنفولانزا شامل تمام موارد زیر می‌شود، بجز:

(A) می‌تواند آنتی‌ژن هماگلوتینین یا نورامینیداز را درگیر نماید.

(B) جهش‌هایی هستند که توسط RNA پلیمراز ویروسی ایجاد می‌گردند.

(C) می‌تواند تحت فشار ایمنی انتخابی میزبان، غالب گردد.

(D) نوترتیبی‌ها بین مخازن انسانی یا مخازن پرندگان را شامل می‌شود.

(E) می‌تواند ژن‌های کدکننده پروتئین‌های ساختمانی یا غیر ساختمانی را درگیر نماید.

۱۴ - همهٔ جملات زیر در مورد پیشگیری و درمان آنفولانزا صحیح است بجز:

(A) واکسن آنفولانزای غیر فعال شده شامل ویروس H1N1 است ولی واکسن آنفولانزای زنده ضعیف شده شامل ویروس H3N2 است.

(B) به علت تغییرات آنتی‌ژنی ویروس آنفولانزا، واکسیناسیون سالیانه آنفولانزا توصیه می‌گردد.

(C) Oseltamivir برای ویروس آنفولانزای A و آنفولانزای B مؤثر است.

(D) آنتی‌ژن اصلی واکسن که آنتی‌بادی محافظتی است، هماگلوتینین می‌باشد.

۱۵ - همهٔ جملات زیر در مورد خصوصیات آنتی‌ژنی ویروس آنفولانزای A صحیح است بجز:

(A) آنتی‌ژنیک شیفت که بیانگر تغییرات عمده در خصوصیات آنتی‌ژنی ویروس است به ندرت ایجاد می‌شود و توسط نوترتیبی قطعات ژنوم ویروسی ایجاد می‌گردد.

(B) آنتی‌ژنیک شیفت بر روی هماگلوتینین و نورامینیداز مؤثر است.

(C) اپیدمی جهانی ایجاد شده بر اثر ویروس آنفولانزای A بر اثر آنتی‌ژنیک شیفت ایجاد می‌گردد.

(D) اساساً پروتئینی که در آنتی‌ژنیک دریفت نقش دارد ریبونوکلئوپروتئین درونی ویروس است.

۱۶ - کدامیک از عوامل عفونی زیر محتمل‌ترین عامل ایجاد پاندمی است؟

(A) ویروس آنفولانزای A

(B) استرپتوکوک پایوژنز

(C) ویروس آنفولانزای B

(D) ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی

(E) ویروس آنفولانزای C

پاسخ‌ها

۱ - D	۲ - E	۳ - A	۴ - E	۵ - C
۶ - B	۷ - D	۸ - B	۹ - C	۱۰- C
۱۱- A	۱۲- D	۱۳- D	۱۴- A	۱۵- D
۱۶- A				

فصل

۴۰ پارامیکسوویروس‌ها و ویروس سرخجه

پارامیکسوویروس‌ها شامل مهم‌ترین عوامل ایجادکنندهٔ عفونت‌های تنفسی نوزادان و نوجوانان (ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) و ویروس‌های پاراآنفلوانزا) می‌باشند. همچنین عامل دو بیماری مسری و شایع دوران کودکی (اوریون و سرخک) در این گروه قرار دارد. سازمان بهداشت جهانی تخمین می‌زند که سالانه در سراسر جهان عفونت‌های حاد تنفسی، عامل مرگ ۴ میلیون کودک کمتر از ۵ سال می‌باشند. پارامیکسوویروس‌ها پاتوژن‌های مهم تنفسی در این گروه سنی می باشند.

شروع عفونت در تمامی اعضاء خانواده پارامیکسوویریده از طریق مجرای تنفسی می‌باشد. تکثیر این پاتوژن‌های تنفسی محدود به اپی‌تلیوم تنفسی می‌باشد، در حالی که ویروس سرخک و اوریون در تمام بدن انتشار یافته و بیماری منتشره ایجاد می‌کند.

ویروس سرخجه به عنوان توگاویروس طبقه‌بندی می‌شود، زیرا خواص فیزیکی و شیمیایی ویروس سرخجه شبیه توگاویروس‌ها بوده (به فصل ۲۹ مراجعه شود) اما از نظر اپیدمیولوژی مشابه پارامیکسوویروس‌ها می‌باشد.

خصوصیات پارامیکسوویروس‌ها

در جدول ۱-۴۰ ویژگی‌های مهم پارامیکسوویروس‌ها ذکر شده است.

ساختمان و ترکیب

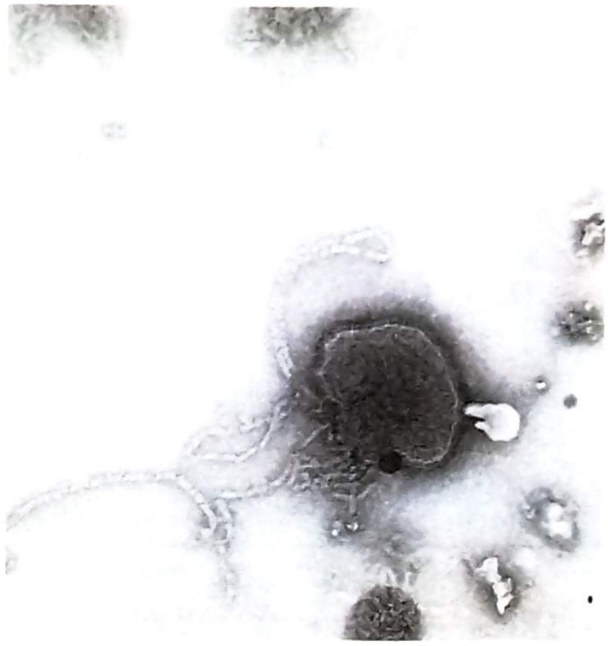
ساختار پارامیکسوویریده به صورت چندشکلی است و قطر ذرات بیش از ۱۵۰ نانومتر می‌باشد که گاهی بیش از ۷۰۰ نانومتر می‌باشد. در شکل ۱-۴۰ یک ذره تیپیک پارامیکسوویروس نشان داده شده است. پوشش پارامیکسوویروس‌ها به نظر می‌رسد که ظریف بوده و ذرات ویروسی در شرایط ذخیره‌سازی ناپایدار هستند و در تصاویر میکروسکوپ الکترونی به نظر می‌رسد که مستعد تخریب باشند.

جدول ۱-۴۰. خصوصیات مهم پارامیکسوویروس‌ها

ویریون: کروی، پلئومورفیک، قطر ۱۵۰ نانومتر یا بیشتر (نوکلئوکپسید مارپیچی به قطر ۱۳ تا ۱۸ نانومتر)
ترکیب: RNA (۱ درصد)، پروتئین (۷۳ درصد)، لیپید (۲۰ درصد)، کربوهیدرات (۶ درصد)
ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، قطعه قطعه نشده، پلاریته - منفی به اندازه ۱۵ کیلوباز
پروتئین‌ها: ۶ تا ۸ پروتئین ساختمانی
پوشش ویروسی: حاوی گلیکوپروتئین هماگلوتینین ویروسی G، H و یا (HN) که گاهی فعالیت نورآمینیداز نیز دارد و گلیکوپروتئین فیوژن (F) که خیلی شکننده است، می‌باشد.
تکثیر: در سیتوپلاسم، با جوانه‌زدن از غشاء سیتوپلاسمی خارج می‌گردد.
خصوصیات بارز:
از لحاظ آنتی‌ژنی پایدار است.
ذرات ویروسی ناپایدارند اما خاصیت عفونت‌زایی بالایی دارد.

ژنوم پارامیکسوویروس خطی، پلاریته - منفی، RNAتک رشته‌ای و قطعه قطعه با اندازهٔ حدود 15kb می‌باشد(شکل ۲-۴۰). ژنوم قطعه قطعه نبوده و امکان نوترتیبی ژنتیکی وجود ندارد، که سبب بروز خصوصیات آنتی‌ژنی پایدار شده است.

بیشتر پارامیکسوویروس‌ها دارای ۶ پروتئین ساختمانی می‌باشند. سه پروتئین آن با RNA ویروسی همراه می‌باشند که یکی از آنها نوکلئوکپسید (N یا NP) مارپیچی به قطر ۱۳ یا ۱۸ نانومتر را تشکیل می‌دهد و از پروتئین اصلی داخلی و دوپروتئین بزرگ دیگر به نام‌های P و L که احتمالاً در فعالیت پلی‌مراز و در



شکل ۱-۴۰. فراساختار ویروس پاراآنفلوانزا تیپ یک. بخشی از ویریون تخریب شده و نوکلئوکپسید را نشان می‌دهد. برجستگی‌های سطحی در لبه ذره ویروسی مشاهده می‌شوند.

نسخه‌برداری و همانندسازی RNA نقش دارند، تشکیل شده است.

در تشکیل پوشش ویروس هم سه پروتئین نقش دارند. در زیر پوشش ویروس پروتئین ماتریکس (M) قرار دارد که میل ترکیبی زیادی با NP وگلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس دارد و در تجمع ویریون نقش دارد. نوکلئوکپسید توسط یک پوشش لیپیدی احاطه شده که توسط زوایدی به طول ۱۲-۸ نانومتر، پوشیده شده است و این زواید متشکل از دو گلیکوپروتئین‌است که از غشاء عبور می‌کنند. فعالیت گلیکوپروتئین‌های سطحی، سبب تمایز جنس‌های پارامیکسوویریده از هم می‌شود (جدول ۲-۴۰). گلیکوپروتئین بزرگتر (G یا HN) ممکن است‌فعالیت هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز داشته و در اتصال ویروس به سلول‌های میزبان نیز موثر باشد. در درون ویریون کامل این مولکول‌ها به صورت یک تترامر، قرار می‌گیرند. نقش گلیکوپروتئین (F) اتصال به غشاء و فعالیت‌های همولیزین می‌باشد. پنوموویروس‌ها دارای دو پروتئین پوششی کوچک دیگر (M2-1 و SH) می‌باشند.

در شکل ۳-۴۰ دیاگرام ذرهٔ پارامیکسوویروس نشان داده شده است.

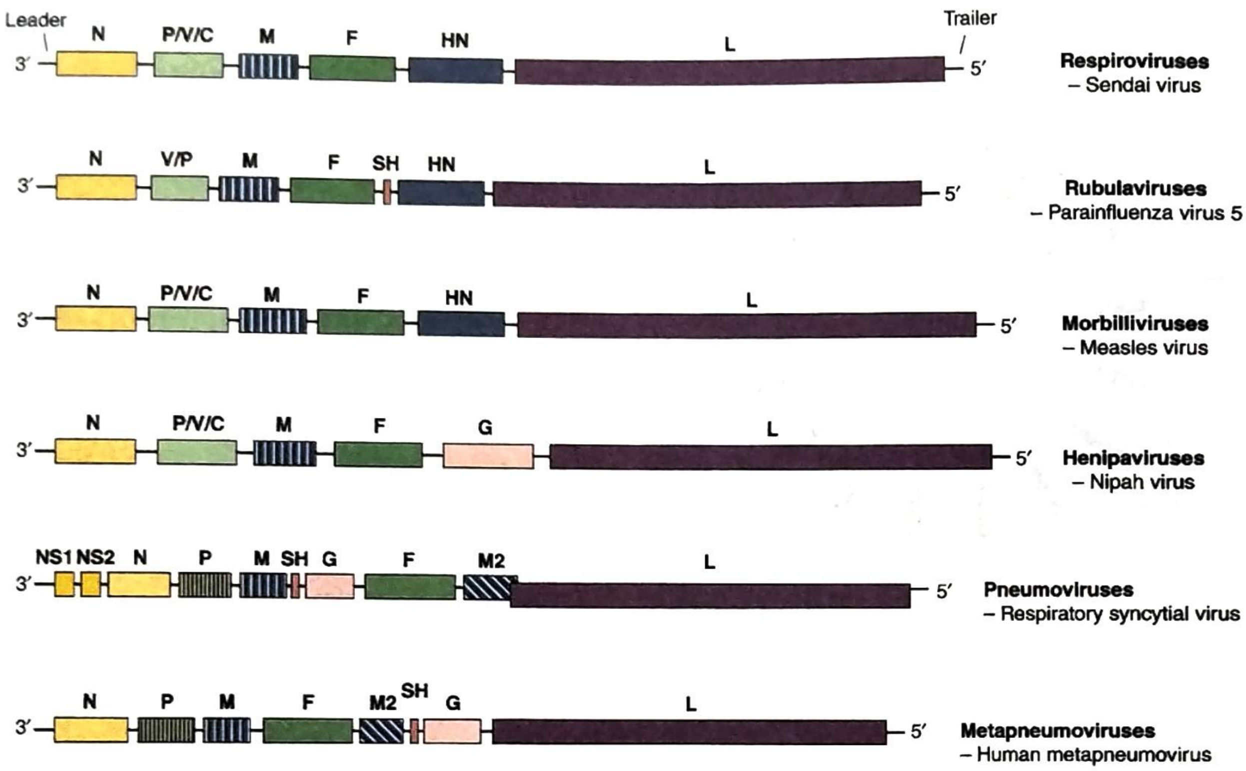
طبقه‌بندی

خانواده پارامیکسوویریده شامل دو زیر خانواده و ۷ جنس می‌باشد که ۶ تا از آنها شامل پاتوژن‌های انسانی می‌باشند(جدول ۲-۴۰). اکثر اعضای این خانواده فقط دارای یک سروتیپ می‌باشند و از نظر آنتی‌ژنی همگی پایدار هستند.

در جنس رسپی‌ویروس (Respirovirus) دو زیرتیپ از ویروس پاراآنفلوانزای انسانی و در جنس روبولاویروس (Rubulavirus) دو سروتیپ دیگر و همچنین ویروس اوریون وجود دارند. برخی از ویروس‌های حیوانی با سویه‌های انسانی مشابهت دارند. در حال حاضر، ویروس سندایی (Sendai) که اولین ویروس پاراآنفلوانزا شناسایی شده است به عنوان عامل عفونت شایع در موش‌ها می‌باشد و زیرتیپی از ویروس پاراآنفلوانزای انسانی تیپ ۱ می‌باشد. (PIV5) عامل شایع آلودگی کشت‌های اولیه سلول‌های میمون بوده و مشابه ویروس پاراآنفلوانزای سگی تیپ ۲ می‌باشد. در گاو و گوسفند ویروس Shipping fever (SF_4) زیرتیپی از ویروس پاراآنفلوانزای تیپ ۳ می‌باشد. ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) تیپ شاخص پاراآنفلوانزای پرندگان (Avulavirus) بوده که مشابه ویروس‌های انسانی می‌باشد.

اعضایی که در یک جنس قرار می‌گیرند شاخص‌های آنتی‌ژنی مشابهی دارند. اگرچه با استفاده از معرف‌های خاص می‌توان این ویروس‌ها را از نظر آنتی‌ژنی شناسایی نمود، در وضعیت هیپرایمونیزاسیون آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌شوند با هر ۴ تیپ ویروس پاراآنفلوانزا، ویروس اوریون و ویروس بیماری نیوکاسل واکنش متقاطع ایجاد می‌کنند. اغلب در افراد مسن چنین‌پاسخ‌های آنتی‌بادی غیرهم‌تیپی که شامل آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های داخلی و سطحی ویروس می باشد مشاهده می‌گردند که این موضوع شناسایی سرولوژی تیپ‌های ویروسی عامل عفونت را مشکل می‌سازد. فعالیت هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز در تمامی اعضای جنس‌های رسپی‌ویروس (Respirovirus) و روبولاویروس (Rubulavirus) مشاهده می شود که گلیکوپروتئین HN در بروز هر دو فعالیت نقش دارد و همچنین همگی خصوصیت اتصال به غشاء و فعالیت همولیزین دارند که به پروتئین F مربوط می‌شود.

جنس موربیلی‌ویروس (Morbillivirus) شامل ویروس سرخک انسانی (Rubeola)، ویروس دیستمپر سگ (Distemper) و ویروس Rinderpest گاو و موربیلی‌ویروس‌های آلوده کننده پستانداران دریایی می‌باشد. این ویروس‌ها خصوصیات آنتی‌ژنی مشابه دارند، اما واکنش متقاطعی



شکل ۲-۴۰. نقشه‌های ژنتیکی اعضای جنس خانواده پارامیکسوویریده. اندازه‌های ژن(جعبه‌ها) به صورت تقریبی نشان داده شده است.

جدول ۲-۴۰. ویژگی‌های جنس‌های موجود در خانواده پارامیکسوویروس‌ها

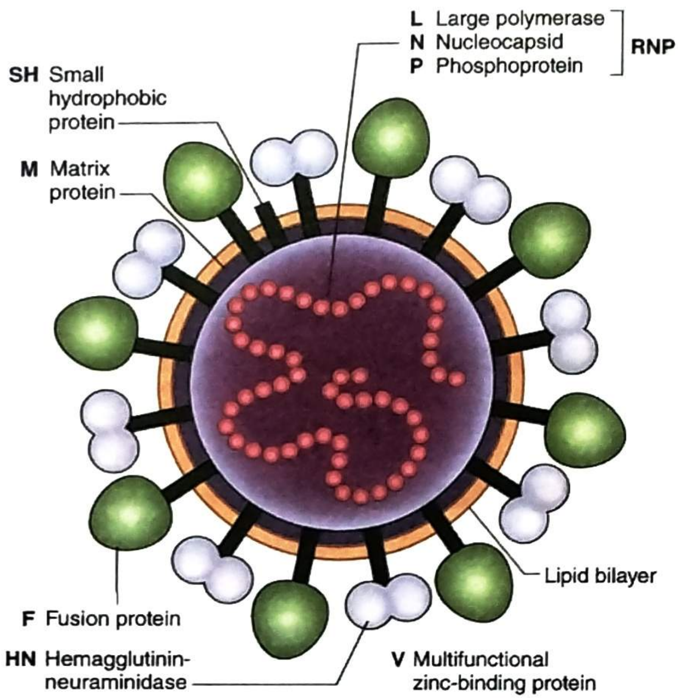
	پارامیکسوویرینه				پنوموویرینه	
خصوصیات	**رسپی‌ویروس**	**روبولاویروس**	**موربیلی‌ویروس**	**هنیپاویروس**[1]	**پنوموویروس**	**متاپنوموویروس**
ویروس‌های انسانی	پاراآنفلوانزا ۱ و ۳	اوریون، پاراآنفلوانزا ۲، ۴a، ۴b	سرخک	هندرا، نی‌پا	ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی	متاپنوموویروس انسانی
تعداد سروتیپ‌ها	از هرجنس ۱ عدد	از هرجنس ۱ عدد	۱	ناشناخته	۲	چندین سروتیپ
قطر نوکلئوکپسید (nm)	۱۸	۱۸	۱۸	۱۸	۱۳	۱۳
ادغام غشایی (پروتئین F)	+	+	+	+	+	+
همولیزین[2]	+	+	+	ناشناخته	۰	۰
هماگلوتینین[3]	+	+	+	۰	۰	۰
همادسورپشن	+	+	+	۰	۰	۰
نورآمینیداز[3]	+	+	۰	۰	۰	۰
انکلوزیون‌ها	C	C	C و N	C	C	C

1. پارامیکسوویروس زئونوتیک
2. فعالیت همولیزین توسط گلیکوپروتئین F ایجاد می‌شود.
3. فعالیت‌های هماگلوتیناسیون و نورآمینیداز توسط گلیکوپروتئین HN رسپی‌ویروس و روبولاویروس‌ها ایجاد می‌شود. گلیکوپروتئین H موربیلی‌ویروس‌ها فاقد فعالیت نورآمینیداز می‌باشد. گلیکوپروتئین G پارامیکسوویروس‌ها فاقد هر دو فعالیت می‌باشد.
4. C: سیتوپلاسم، N: هسته

با اعضای سایر جنس‌ها نشان نمی‌دهند. به نظر می‌رسد که پروتئین F به مقدار زیادی دربین موربیلی‌ویروس‌ها حفاظت شده باشد، در صورتی که پروتئین‌های H تنوع بیشتری نشان می‌دهند. ویروس سرخک، فعالیت هماگلوتینین دارد اما فاقد فعالیت نورآمینیدازمی‌باشد. ویروس سرخک موجب تشکیل انکلوزیون‌های درون هسته‌ای می‌شود، در حالی که سایر پارامیکسوویروس‌ها چنین ویژگی ندارند.

در جنس Henipavirus پارامیکسوویروس‌های پاتوژن مشترک بین انسان و حیوان وجود دارند ویروس‌های Hendra و Nipah که هر دو بومی خفاش‌های میوه هستند، اعضای این جنس می‌باشند. این ویروس‌ها فاقد فعالیت نورامینیدازی هستند.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) انسان و گاو و ویروس پنومونی موش‌ها در جنس پنوموویروس قرار دارند. در ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی انسان‌ها، دو سویه مجزا از نظر آنتی‌ژنی یعنی زیرگروه‌های A و B وجود دارند. گلیکوپروتئین سطحی بزرگتر پنوموویروس‌ها فاقد فعالیت‌های هماگلوتینین و نورآمینیداز اختصاصی رسپی‌ویروس و روبولا ویروس می‌باشد و بنابراین آن را پروتئین G می‌نامند. در ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) پروتئین F فعالیت فیوژن غشایی دارد، اما فاقد فعالیت همولیزین می‌باشد. اخیراً پاتوژن‌های تنفسی شناسایی شده انسان‌ها در جنس متاپنوموویروس (Metapneumovirus) طبقه‌بندی می‌شوند.



شکل ۳-۴۰. طرح شماتیکی از پارامیکسوویروس که اجزاء مهم پارامیکسوویروس را نشان می‌دهد (براساس مقیاس ترسیم نشده است). پروتئین ماتریکس ویروسی (M) زیر دو لایه لیپیدی قرار دارد. پروتئین ماتریکس در زیر لیپید دو لایه‌ای (دایره سیاه پررنگ) قرار گرفته است. گلیکوپروتئین‌های اتصالی هماگلوتینین و نورآمینیداز (HN) و گلیکوپروتئین ادغام (F) در بین غشاء ویروس، قرار دارند. تنها برخی از پارامیسکوویروس‌ها حاوی پروتئین SH هستند. در داخل ذرهٔ ویروسی RNA پلاریته - منفی قرار دارد که توسط پروتئین نوکلئوکپسید (N) احاطه شده است. پروتئین‌های P و L با نوکلئوکپسید مرتبط بوده و این مجموعه با فعالیت RNA ترانس کریپتاز وابسته به RNA عمل می‌نمایند. پروتئین V تنها در ویریون‌های ربولاویروس‌ها یافت می‌شود.

تکثیر پارامیکسوویروس

در شکل ۴-۴۰ چرخهٔ تکثیر پارامیکسوویروس نشان داده شده است.

الف) اتصال، نفوذ و پوشش‌برداری ویروس

اتصال پارامیکسوویروس‌ها به سلول میزبان از طریق گلیکوپروتئین هماگلوتینین (پروتئین G یا H، HN) صورت می‌گیرد. در مورد ویروس سرخک مولکول CD46 غشایی یا CD150 رسپتور ویروس می‌باشند. از طریق عملکرد گلیکوپروتئین‌ادغام F_1، پوشش ویریون به غشاء سلولی متصل می‌شود. چنانچه پیش‌ساز F_0 تجزیه نشود، هیچ فعالیت فیوژنی رخ نمی‌دهد و ذره ویروسی به داخل سلول نفوذ نمی‌کند و در نتیجه ذره ویروسی قادر به ایجاد عفونت نمی‌باشد. توسط مولکول F_1 و در pH خنثی فیوژن ذره ویروسی رخ می‌دهد و نوکلئوکپسید ویروسی مستقیماً به داخل سلول آزاد می‌گردد. بنابراین پارامیکسوویروس‌ها قادر به عبور از درون آندوزوم‌ها می‌باشند.

ب) نسخه‌برداری، ترجمه و همانندسازی RNA

پارامیکسوویروس‌ها ژنوم RNA زنجیر منفی و قطعه قطعه نشده دارند. در سیتوپلاسم سلول نسخه‌های mRNA توسط RNA پلی‌مراز ویروس ساخته شده و نیازی به پرایمرهای خارجی و در نتیجه نیاز به اعمال هسته سلول ندارند. از نظر اندازه mRNAها خیلی کوچکتر از ژنوم اصلی بوده و هر کدام فقط یک ژن را نشان می‌دهند. توالی‌های تنظیمی، نسخه‌برداری ژن آغاز و پایان را تنظیم می‌نماید. موقعیت یک ژن نسبت به انتهای ′۳ ژنوم با کارایی نسخه‌برداری آن ژن مرتبط می‌باشد. در یک سلول آلوده، بیشترین تعداد نسخه‌ها ژن NP بوده که در مجاورت انتهای ′۳

ژنوم قرار گرفته است و کمترین تعداد نسخه‌ها، مربوط به ژن L است که در انتهای ′5 واقع شده است (شکل ۲-۴۰).

در سیتوپلاسم سلول پروتئین ویروسی سنتز و مقدار هر یک از فرآورده‌های ژنی با مقدار نسخه‌های mRNA آن ژن برابر می‌باشد. در چرخهٔ ترشحی سنتز و گلیکولیز گلیکوپروتئین‌های ویروسی صورت می‌گیرد.

در همانندسازی ژنوم ویروس کمپلکس پروتئینی پلی‌مراز ویروسی (پروتئین‌های P و L) نقش دارند. برای اینکه سنتز با کمک یک الگوی مداخله‌کننده آنتی‌ژنوم زنجیر مثبت موفق باشد، کمپلکس پلی‌مراز نباید به سیگنال‌های خاتمه‌دهنده‌ای که در مرز ژن‌ها وجود دارد اعتنا کند. سپس از روی الگوی آنتی‌ژنوم، ژنوم‌های جدید و کامل سنتز می‌شود.

به دلیل قطعه قطعه نبودن ژنوم پارامیکسوویروس‌ها امکان هرگونه نوترتیبی ژنتیکی وجود ندارد که این امر در ویروس آنفلوانزا اهمیت دارد. پروتئین‌های سطحی F و G/H/HN پارامیکسوویروس‌ها تغییرات آنتی‌ژنی کمی در طی زمان از خود نشان می‌دهند. جالب توجه است که علیرغم اینکه RNA پلی‌مرازها مستعد خطا می‌باشند، در هنگام تکثیر تغییرات آنتی‌ژنی دریفت در اثر جهش دیده نمی‌شود. دلیل احتمالی این است که در پارامیکسوویروس‌ها ممکن است تمامی اسیدهای آمینه موجود در ساختمان اولیه گلیکوپروتئین‌ها در ساختمان و یا عملکرد ویروسی مؤثر باشند؛ بنابراین فرصت کمی برای جابجایی باقی می‌ماند و قابلیت حیات ویروسی کم نمی‌شود.

ج) تکامل

تکامل ویروس با جوانه‌زدن از سطح سلول انجام می‌شود. در سیتوپلاسم، نوکلئوکپسیدهای جدید تشکیل شده و به سطح سلول حرکت می‌کنند. این ویریون‌ها به مکان‌هایی از غشاء که زواید گلیکوپروتئین F0 و HN/H/G وجود دارد، جذب می‌شوند. برای تشکیل ذره ویروسی وجود پروتئین M ضروری بوده و احتمالاً در اتصال پوشش با نوکلئوکپسید نقش دارد. بیشتر پروتئین‌های میزبانی طی فرایند جوانه‌زدن از غشاء جدا می‌شوند.

در ویروس‌های پاراآنفلوانزا و اوریون فعالیت نورآمینیداز پروتئین HN احتمالاً مشابه عملکرد پروتئین NA ویروس آنفلوانزا می‌باشد و از تجمع ذرات ویروسی ممانعت می‌کند. فعالیت نورآمینیداز در سایر پارامیکسوویروس‌ها مشاهده نمی‌شود (به جدول ۲-۴۰ مراجعه شود).

اگر سلول میزبان پروتئازهای مناسبی داشته باشد، با فعالیت تجزیه پروتئین‌های F0 در غشاء پلاسمایی فعال خواهند شد. سپس فعالیت پروتئین ادغام موجب فیوژن غشاهای سلولی مجاور و در نتیجه تشکیل سین‌سی‌شیاهای بزرگ خواهد شد (شکل ۵-۴۰). یک پاسخ معمول در عفونت ناشی از پارامیکسوویروس تشکیل سین‌سی‌شیوم می‌باشد. انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی اسیدوفیلیک مرتباً تشکیل می‌شوند (شکل ۵-۴۰). تصور می‌شود که این انکلوزیون‌ها به عنوان کارخانه‌ها و مکان‌هایی در تولید ویروس نقش دارند و در آنها نوکلئوکپسیدها و پروتئین‌های ویروسی مشاهده شده است. انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای نیز در ویروس سرخک دیده شده است (شکل ۵-۴۰).

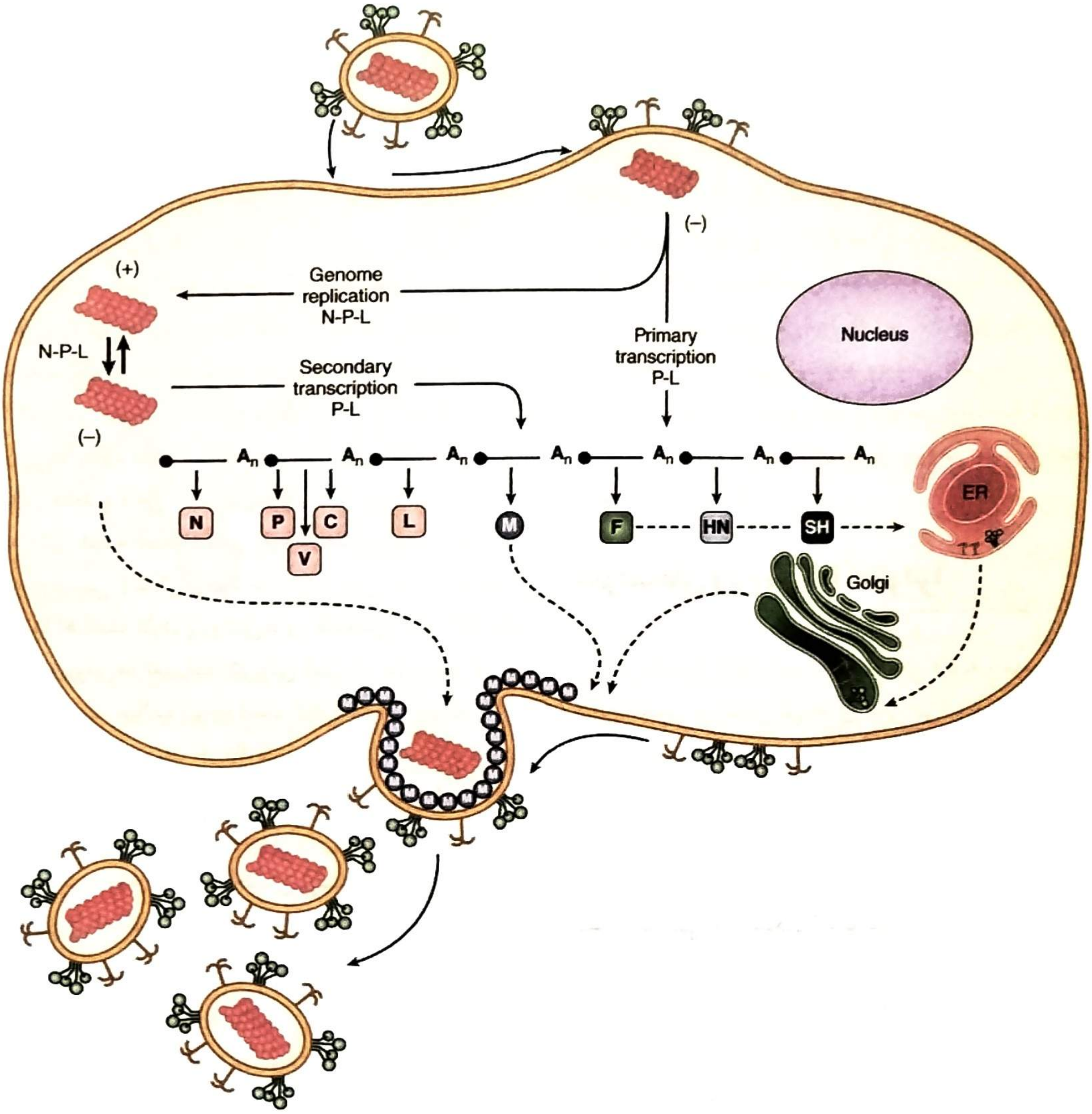
عفونت‌های ویروس پاراآنفلوانزا

ویروس‌های پاراآنفلوانزا پراکندگی وسیعی داشته و موجب بیماری شایع تنفسی در تمامی گروه‌های سنی می‌گردند. این ویروس‌ها، پاتوژن‌های مهمی در بیماری شدید مجاری تنفسی کودکان و بچه‌های جوان می‌باشند. در آلودگی ناشی از ویروس‌های پاراآنفلوانزا عفونت‌های مجدد شایع می‌باشند.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

در میزبان دچار نقص سیستم ایمنی، تکثیر ویروس پاراآنفلوانزا محدود به اپی‌تلیوم تنفسی می‌باشد. ویرمی در صورتی که با فرض اندک رخ دهد،شایع نمی‌باشد. عفونت ناشی از این ویروس ممکن است فقط بینی و گلو را درگیر کند و یک سندرم سرماخوردگی معمولی و بدون عارضه ایجاد نماید. عفونت ممکن است منتشر گردد که‌به خصوص ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۱ و ۲ به درگیری حنجره و قسمت فوقانی نای و سرانجام خناق (لارنگوتراکئوبرونشیت) منجر می شوند. انسداد مجاری تنفسی ناشی از التهاب حنجره و ساختمان‌های مربوطه از مشخصات خناق (خروسک) می‌باشند. عفونت با تیپ ۳ ممکن است به قسمت‌های تحتانی نای و برونش‌ها انتشار یابد و به شکل پنومونی یا برونشیولیت دیده شود، اما فراوانی آن نسبت به ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی کمتر است.

تا حدود یک هفته بعد از بروز بیماری ویروس پاراآنفلوانزا می‌تواند دفع شود و چند روز قبل از آغاز بیماری برخی از بچه‌ها ممکن است ویروس را دفع کنند. دفع ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۳ ممکن است به مدت بیش از ۴ هفته بعد از بروز بیماری ادامه

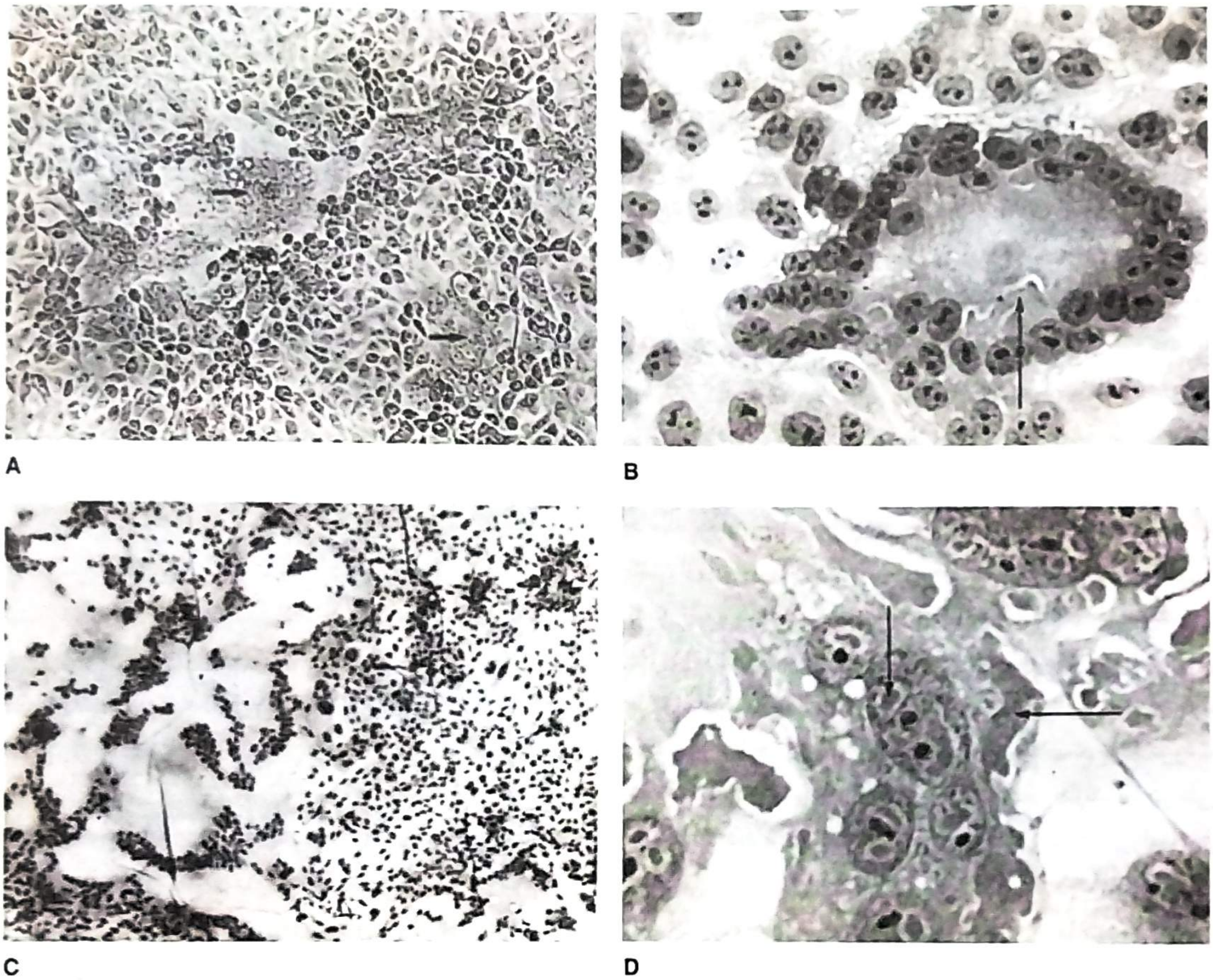


شکل ۴-۴۰. چرخهٔ زندگی پارامیکسوویروس‌ها. ذرات ویروسی آلوده کننده به داخل غشاء پلاسمایی ادغام شده و نوکلئوکاپسید ویروسی به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود. خطوط ممتد نشان دهنده رونویسی و همانندسازی ژنوم هستند. خطوط غیرممتد نشان دهنده انتقال پروتئین‌های جدید ویروسی سنتز شده به غشاء سیتوپلاسمی است. ویریون‌ها از طریق روش جوانه زدن به بیرون ریخته می‌شوند. تکثیر و چرخه پارامیکسوویروس‌ها در سیتوپلاسم سلول صورت می‌گیرد. ER نشانهٔ شبکه اندوپلاسمی است.

داشته باشد. در بچه‌های جوان دفع پایدار ویروس موجب تسهیل انتشار عفونت می‌گردد. در بچه‌های دچار نقص ایمنی و بزرگسالان مبتلا به بیماری مزمن ریه ویروس به مدت طولانی دفع می‌شود.

فاکتورهای موثر در شدت بیماری ویروس پاراآنفلوانزا، ناشناخته است؛ اما شامل ویژگی‌های ویروسی و میزبانی مانند حساسیت پروتئین به تجزیه توسط پروتئازهای مختلف، تولید پروتئاز مناسب توسط سلول‌های میزبان، وضعیت ایمنی بیمار و افزایش فعالیت مسیر هوایی می‌باشند.

در طی عفونت اولیه، شدت بیماری در ارتباط با تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی ویروس می‌باشد. رهایی واسطه‌های التهابی مکانیسم احتمالی می باشد که عملکرد مسیر هوایی را تغییر می‌دهند.

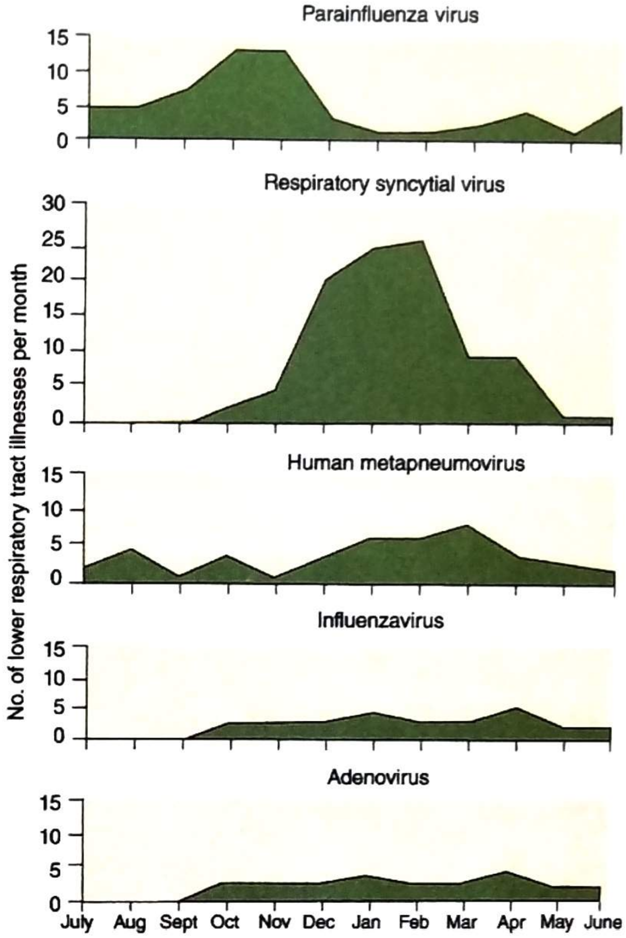


شکل ۵-۴۰. تشکیل سین‌سی‌شیال توسط پارامیکسوویروس‌ها. A. ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی در سلول‌های MA104 (رنگ‌آمیزی نشده، X ۱۰۰). سین‌سی‌شیا (که با فلش نشان داده شده است) از ادغام غشاهای پلاسمایی ایجاد شده و تجمع هسته‌ها در مرکز مشاهده می‌شود. B. ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی در سلول‌های HEP-2 (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، ×۴۰۰). در سین‌سی‌شیوم تعدادی هسته و انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی اسیدوفیلیک مشاهده می‌شود (با فلش نشان داده شده است). C. در سلول‌های کلیه انسان (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، ×۳۰) ویروس سرخک دارای سین‌سی‌شیوم بزرگ حاوی صدها هسته می‌باشد. D. ویروس سرخک در سلول‌های کلیه انسان (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، ×۴۰۰). سلول‌های بزرگ چند هسته‌ای دارای ضمایم اسیدوفیلیک هسته‌ای (فلش عمودی) و ضمایم سیتوپلاسمی (فلش افقی) می‌باشند.

یافته‌های بالینی

اهمیت نسبی ویروس‌های پاراآنفلوانزا در گروه‌های سنی مختلف به عنوان عامل ایجادکننده بیماری‌های تنفسی ذکر شده است (جدول ۵-۳۰). در شکل ۶-۴۰ حضور این ویروس‌ها در عفونت‌های مجاری تنفسی تحتانی در بچه‌های جوان نشان داده شده است.

در کودکان کم سن ظهور عفونت‌های اولیه معمولاً به صورت التهاب مخاط بینی (رینیت) و فارنژیت می‌باشد که اغلب با تب و برونشیت همراه است. در کودکان عفونت‌های اولیه ناشی از ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۱، ۲ یا ۳ ممکن است منجر به التهاب حاد حنجره و نای و خناق (به ویژه با تیپ ۱ و ۲) تا برونشیولیت و پنومونی (خصوصاً با تیپ ۳) گردد. در نوزادان کمتر از ۶ ماه بیماری شدید مرتبط با ویروس آنفلوانزا تیپ ۳ دیده می‌شود. در بچه‌های بزرگتر با سنین ۱۸-۶ ماه خناق یا لارنگوتراکئوبرونشیت (التهاب حنجره، نای و برونش) اتفاق می‌افتد. بیش از نیمی از عفونت‌های اولیه ناشی ازویروس



شکل ۶-۴۰. الگوی عفونت‌های مجاری تنفسی تحتانی ناشی از پارامیکسوویروس‌ها و ویروس‌های دیگر در اطفال و کودکان کم سن. اطلاعات حاصل ۲۵ سال نظارت (۲۰۰۱-۱۹۷۶) در ۲۰۰۹ کودک از بدو تولد تا سن ۵ سالگی می‌باشد.

پاراآنفلوانزا تیپ ۱، ۲ و یا ۳ به صورت بیماری تب‌دار ظاهر می‌شوند. تخمین می‌زنند که تنها ۳-۲ درصد موارد به سمت خناق پیش می‌رود. ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۴ حتی در عفونت اولیه، بیماری جدی ایجاد نمی‌کند.

شایع‌ترین عارضه ناشی از عفونت با ویروس پاراآنفولانزا، عفونت گوش میانی است.

بچه‌های مبتلا به نقص سیستم ایمنی و بزرگسالان به عفونت‌های شدید حساس می‌باشند. در دریافت‌کنندگان پیوند مغز استخوان میزان مرگ و میر متعاقب عفونت پاراآنفلوانزا حدود ۲۰-۱۰ درصد می‌باشد.

ویروس بیماری نیوکاسل، پارامیکسوویروس پرندگان است که پنوموآنسفالیت در جوجه‌های جوان و آنفلوانزا در پرندگان پیر ایجاد می‌کند و در انسان ممکن است التهاب ملتحمه چشم ایجاد نماید. طی ۱۴-۱۰ روز بهبودی از این بیماری حاصل می‌شود. عفونت در انسان، بیماری شغلی بوده که به کارگران پرندگان دست‌آموز محدود می‌باشد.

ایمنی

ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۱، ۲ و ۳ سروتیپ‌های متمایزی هستند که واکنش متقاطع ندارند (به جدول ۲-۴۰ مراجعه شود). تقریباً تمامی نوزادان در سرم خود، آنتی‌بادی‌های مادری علیه ویروس‌های پاراآنفلوانزا را دارند؛ با این حال، آنتی‌بادی‌ها منجر به پیشگیری از عفونت یا بیماری مجدد نمی‌شوند. در بچه‌های بزرگتر و بالغین نیز علیرغم آنتی‌بادی‌های ایجاد شده طی عفونت قبلی، عفونت مجدد رخ می‌دهد. با وجود این، این آنتی‌بادی‌های حاصله بیماری بعدی را تعدیل می‌کنند، زیرا عفونت‌های مجدد ناشی از این ویروس معمولاً به صورت عفونت تنفسی فوقانی و بدون تب و به صورت سرماخوردگی معمولی ظاهر می‌شوند.

در ترشحات بینی ظهور آنتی‌بادی ایمونوگلوبین A (IgA) از طریق عفونت طبیعی تحریک می‌شود و همزمان علیه عفونت مجدد نیز مقاومت دیده می‌شود. در ایجاد حفاظت علیه عفونت مجدد آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی نقش مهمی دارند، اما در طی چند ماه ناپدید می‌شوند. عفونت‌های مجدد حتی در بزرگسالان شایع می‌باشد.

آنتی‌بادی‌های سرمی علیه پروتئین‌های سطحی HN و F ساخته می‌شود، اما نقش نسبی آنها در تعیین مقاومت ناشناخته است. همان طوری که عفونت‌های مجدد اتفاق می‌افتد اختصاصیت پاسخ آنتی‌بادی کاهش می‌یابد، زیرا شاخص‌های آنتی‌ژنی در بین ویروس‌های پاراآنفلوانزا و اوریون مشترک است که این امر تشخیص اختصاصی پارامیکسوویروس مرتبط با عفونت را از طریق تست‌های سرولوژی مشکل می‌سازد.

تشخیص آزمایشگاهی

تست‌های تکثیر نوکلئیک اسید، تست‌های تشخیصی هستند که به علت حساسیت و اختصاصی بودنشان توانایی‌شان برای شناسایی طیف وسیعی از ویروس‌ها و اینکه سریعاً نتیجه‌شان مشخص می‌شود، ترجیح داده می‌شوند.

روش‌های تشخیص آنتی‌ژنی نیز برای تشخیص سریع مفید می‌باشند. پاسخ ایمنی ایجاد شده علیه عفونت ویروس پاراآنفلوانزا اختصاصی تیپ می‌باشد. ولی با بروز عفونت‌های مکرر، اختصاصیت پاسخ کمتر شده و حتی نسبت به ویروس اوریون نیز واکنش متقاطع مشاهده می‌شود. روش‌های شناسایی آنتی‌ژن برای تشخیص سریع نیز مفید می‌باشند. تشخیص

قطعی برمبنای جداسازی ویروس از نمونه‌های مناسب صورت می‌گیرد.

الف) شناسایی نوکلئیک اسید

می‌توان از روش RT-PCR برای شناسایی RNA ویروسی در سواپ‌های تهیه شده از گلو و بینی و یا در ترشحات نازوفارنکس بهره گرفت. روش‌های نوکلئیک اسید مزایایی دارند که در بالا ذکر شد اما همیشه در دسترس نمی‌باشند. آنالیز توالی نوکلئیک اسید در مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی عفونت‌های ویروس پاراآنفولانزا مفید می‌باشد.

ب) شناسایی آنتی‌ژن

شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌تواند در سلول‌های کنده شدهٔ نازوفارنکس توسط آزمون‌های مستقیم یا غیرمستقیم ایمونوفلورسنس صورت پذیرد. این روش‌ها به نسبت سریع و قابلیت انجام ساده‌ای دارند ولی محدودیت‌هایی همچون حساسیت کم و طیف ویروس‌های قابل تشخیص دارند.

ج) جداسازی و شناسایی ویروس

روش‌های کشت سلولی سریع، قادر به شناسایی تعدادی از ویروس‌های تنفسی هستند که می‌توان آنها را در in vitro کشت داد ولی توسط این روش‌ها تشخیص عفونت‌های مخلوط به سهولت صورت نمی‌گیرد و نسبت به روش شناسایی نوکلئیک اسید و روش شناسایی آنتی‌ژنی نتایج را دیرتر مشخص می‌نمایند. رده سلولی پیوسته کلیه میمون به نام LLC-MK2 جایگزین خوبی است. برای جداسازی ویروس تلقیح سریع نمونه‌ها به کشت‌های سلولی ضروری است، زیرا اگر نمونه‌های کلینیکی ذخیره شوند، عفونت‌زایی ویروس کاهش می‌یابد. برای تشخیص سریع، نمونه‌ها به سلول‌های رشد یافته روی ویال‌های لایه‌ای تلقیح شده و نگهداری می‌گردند. ۱ تا ۳ روز بعد، سلول‌ها فیکس شده و از طریق ایمونوفلورسانس بررسی می‌شوند. رشد ویروس‌های پاراآنفلوانزا آهسته بوده و اثرات سیتوپاتیک خیلی کمی ایجاد می‌کنند. روش دیگر شناسایی حضور ویروس انجام همادسورپشن با استفاده از اریتروسیت‌های خوکچه‌های هندی می‌باشد. براساس مقدار ویروس، ممکن است به ۱۰ روز یا بیشتر انکوباسیون قبل از مثبت شدن کشت‌هااز نظر همادسورپشن نیاز باشد. در صورت تمایل به انجام‌عملیات تحقیقاتی روی ایزوله‌های ویروسی، نیاز به کشت ویروس وجود دارد.

د) سرولوژی

باید براساس جفت سرم تشخیص سرولوژی انجام شود. با استفاده از تست‌های خنثی‌سازی، مهار هموآگلوتیناسیون (HI) یا الایزا (ELISA) می‌توان پاسخ‌های آنتی‌بادی را اندازه‌گیری نمود. افزایش ۴ برابر در تیتر آنتی‌بادی نشانهٔ عفونت با ویروس پاراآنفلوانزا می‌باشد. با وجود این به خاطر مشکل آنتی‌ژن‌های مشترک اطمینان از نقش تیپ اختصاصی ویروس غیر ممکن می‌باشد.

اپیدمیولوژی

ویروس‌های پاراآنفلوانزا دومین عامل مهم بیماری مجاری تنفسی تحتانی در کودکان کم‌سن پس از ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی می‌باشد (به شکل ۶-۴۰ مراجعه شود). ویروس‌های پاراآنفلوانزا گسترش جغرافیایی وسیعی دارند. شایعترین‌تیپ ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۳ می‌باشد. تخمین زده می‌شودکه حدود $\frac{2}{3}$ کودکان در طی نخستین سال حیات آلوده‌می‌شوند. تقریباً تمامی آنها تا سن ۲ سالگی آنتی‌بادی‌هایی‌علیه تیپ ۳ دارند. عفونت با تیپ‌های ۱ و ۲ به میزان‌کمتر اتفاق می‌افتد و تا سن ۵ سالگی به ترتیب حدود ۷۵ و۶۰ درصد می‌باشد.

ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۳ آندمیک است که با افزایش بروز بیماری در فصل بهار همراه می‌باشد، در حالی که تیپ‌های ۱ و ۲ به صورت اپیدمی‌هایی در طی پاییز یا زمستان اغلب در چرخهٔ۲ ساله بروز می‌کنند.

در طی دورهٔ کودکی عفونت‌های مجدد شایع بوده و موجب بیماری ملایم مجاری تنفسی فوقانی می‌گردند. طبق گزارش‌ها ۶۷ درصد بچه‌ها با تیپ ۳ پاراآنفلوانزا در طی سال دوم حیات مجدداً آلوده می‌شوند. عفونت‌های مجدد ناشی از این ویروس ممکن است موجب بستری شدن بزرگسالان با بیماری‌های مزمن ریوی (آسم) گردد.

از طریق تماس شخص به شخص یا از طریق آئروسل‌هایی با قطرات درشت، ویروس‌های پاراآنفلوانزا منتشر می‌شوند. از نمونه‌های هوای جمع‌آوری شده پیرامون بیماران آلوده ویروس پاراآنفلوانزا تیپ یک جدا شده است. این ویروس قادر به ایجاد عفونت در چشم و بینی هم می باشد.

معمولاً انتقال ویروس به گروهها از طریق کودکان کودکستانی و قبل از سنین مدرسه صورت می‌گیرد وسپس به سهولت از فردی به فرد دیگر منتشر می‌شود.دورهٔ کمون بیماری ۶-۵ روز می‌باشد. ویروس تیپ ۳در مدت زمان کوتاهی معمولاً تمامی اشخاص حساس رادر جامعه محدود مانند خانواده یا

شیرخوارگاه آلوده می‌سازد.در بخش‌های اطفال ویروس‌های پاراآنفلوانزا عوامل مشکل‌ساز عفونت بیمارستانی در بیمارستان‌ها می‌باشند. مهدکودک‌هاو مدارس نیز در معرض خطر بالای عفونت ناشی از این‌ویروس هستند.

درمان و پیشگیری

اقدامات احتیاطی مانند جداسازی به منظور کنترل شیوع بیمارستانی ویروس پاراآنفلوانزا ضروری می‌باشد. این اقدامات شامل محدود کردن ملاقات کنندگان، جداسازی بیماران آلوده‌و پوشیدن گان و شستشوی دست‌ها توسط پرسنل پزشکی می‌باشد.

برای درمان بیماران دچار اختلالات نقص ایمنی که بیماری نقص ایمنی مجاری تحتانی دارند، داروی ضدویروسی ریباویرین مفید می‌باشد. در این مورد واکسنی در دسترس نیست.

عفونت‌های ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV)

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) در نوزادان و کودکان کم‌سن مهم‌ترین عامل بیماری مجاری تنفسی تحتانی می‌باشد که معمولاً از نظر شیوع با پاتوژن‌های میکروبی دیگر مانندعامل برونشیولیت و پنومونی در اطفال کمتر از یک سال هم ردیف است. تخمین می‌زنند که حدود ۲۵ درصد موارد بستری شدن کودکان در بیمارستان در ایالات متحده به دلیل بیماری تنفسی می‌باشد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

ابتدا در سلول‌های اپی‌تلیال نازوفارنکس تکثیر ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) صورت می‌گیرد. ویروس ممکن است به مجاری تنفسی تحتانی منتشر شده و موجب برونشیولیت و پنومونی گردد. آنتی‌ژن‌های ویروسی را می‌توان در دستگاه تنفسی تحتانی و سلول‌های اپی‌تلیال در حال ریزش تشخیص داد. در حالت کلی ویروس نادر است.

دورهٔ کمون بیماری از زمان آلودگی با ویروس تا بروز علایم بیماری حدود ۵-۳ روز است. ممکن است به مدت ۳-۱ هفته در اطفال و بچه‌های جوان ویروس دفع شود. در صورتی که بزرگسالان فقط به مدت ۲-۱ روز ویروس را دفع می‌کنند. تیترهای بالای ویروسی در ترشحات مجاری تنفسی بچه‌های کم سن دیده می‌شود. میزان تلقیح شاخص مهمی از عفونت موفق در بزرگسالان و احتمالاً در بچه‌ها می‌باشد.

در بهبودی از عفونت، احتمالاً سیستم ایمنی سالم با اهمیت است، زیرا افرادی که دچار نقص ایمنی هستند عفونت پایدار با ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی (RSV) دارند و طی چندین ماه ویروس را دفع و به دیگران منتقل می‌کنند.

اگرچه مجاری تنفسی نوزادان خیلی باریک است و به سهولت با التهاب مسدود می‌شود، اما هنوز مشخص نشده است که چرا تنها گروه کمی از نوزادان دچار بیماری شدید ناشی از RSV می‌گردند. بررسی‌ها در این زمینه نشان می‌دهد حساسیت به برونشیولیت ارتباط ژنتیکی با پلی‌مورفیسم در ژن‌های ایمنی ذاتی دارد.

یافته‌های بالینی

طیف بیماری تنفسی ایجاد شده توسط ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی در کودکان شامل عفونت پنهان، سرماخوردگی معمولی، برونشیولیت و پنومونی است. برونشیولیت سندرم کلینیکی مشخص مرتبط با ویروس می‌باشد. حدود $\frac{1}{3}$ عفونت‌های اولیه ناشی از ویروس سین‌سی‌شیال تنفس (RSV)، مجرای تنفسی تحتانی را درگیر می‌کند که نیاز به توجه ویژه پزشکی دارد. کودک ممکن است خس‌خس سینه داشته باشد. تقریباً ۲ درصد بچه‌های کوچکی که آلوده می‌شوند نیاز به بستری‌شدن دارند. در نتیجه تخمین می‌زنند سالانه حدود ۷۵ هزار تا ۱۲۵ هزار مورد بستری در ایالات متحده آمریکا وجود داشته باشد و اکثر موارد در سن ۳-۲ ماهگی اتفاق می‌افتد. گزارش شده که میزان بالای ویروس در ترشحات دستگاه تنفسی نشانگر بستری بودن طولانی‌تر در بیمارستان است.

پیشرفت علایم بالینی ممکن است خیلی سریع بوده و به مرگ منجر شود. میزان مرگ و میر در اطفال طبیعی به دلیل در دسترس بودن بخش مراقبت ویژه مدرن کودکان، پایین می‌باشد (حدود ۱ درصد از بیماران بستری). اما اگر عفونت ناشی از RSV با یک بیماری زمینه‌ای مانند بیماری مادرزادی قلب همراه باشد، میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد.

در کودکان و بزرگسالان عفونت مجدد شایع می‌باشد. گرچه عفونت مجدد معمولاً بدون علامت بالینی است، بیماری اغلب محدود به مجرای تنفسی فوقانی بوده و در افراد سالم شبیه سرماخوردگی می‌باشد.

در بیمارانی که پیوند مغز استخوان داشته‌اند، عفونت‌های ناشی از RSV مسئول حدود $\frac{1}{3}$ عفونت‌های تنفسی می‌باشد. در تقریباً نیمی از کودکان و بزرگسالان مبتلا به اختلالات ایمنی که به عفونت ویروسی مبتلا شده‌اند، پنومونی اتفاق می‌افتد؛ به

خصوص اگر عفونت در اوایل پیوند رخ دهد. میزان مرگ و میر از ۸۰-۲۰ درصد گزارش شده است.

در سالمندان عفونت ناشی از این ویروس ممکن است علایمی مشابه بیماری ویروس آنفلوانزا ایجاد نماید. پنومونی ممکن است گسترش یابد. میزان شیوع عفونت ناشی از ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی در واحدهای مراقبت طولانی‌مدت شامل: عفونت به میزان ۱۰-۵ درصد، پنومونی در ۲۰-۱۰ درصد افراد مبتلا و مرگ و میر حدود ۵-۲ درصد می‌باشد.

کودکان مبتلا به برونشیولیت ویروس RSV و همچنین نوزادان مبتلا به پنومونی پس از بهبودی، به مدت چندین سال خس‌خس سینه دارند. با وجود این، بین عفونت‌های RSV و بروز اختلالات طولانی‌مدت رابطه‌ای وجود ندارد. برخی از افراد که خصوصیات فیزیولوژیکی خاصی دارند، ممکن است مستعد ابتلاء به عفونت‌های شدید ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی و بیماری مسیر هوایی باشند.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی عامل مهم اوتیت مدیا (التهاب گوش میانی) می‌باشد. تخمین می‌زنند که ۵۰-۳۰ درصد موارد اوتیت مدیا در کودکان در طی زمستان ناشی از عفونت RSV باشد.

ایمنی

به منظور ایجاد ایمنی حفاظتی علیه بیماری مجاری تنفسی در نوزادان وجود آنتی‌بادی خنثی‌کننده که از مادر به جنین منتقل شده ضروری می باشد و در طی چند ماه اول زندگی در نوزاد وجود دارد. بیماری شدید سین‌سی‌شیال تنفسی در کودکان ۴-۲ ماهه اتفاق می‌افتد که در این هنگام تیتر آنتی‌بادی مادری در حال کاهش می‌باشد. با وجود این علیرغم حضور آنتی بادی‌های سرمی عفونت اولیه و عفونت مجدد می‌تواند اتفاق بیفتد. آنتی‌بادی‌های سرمی خنثی‌کننده به میزان زیادی با ایمنی علیه بیماری مجاری تنفسی تحتانی مرتبط می‌باشند، اما با بیماری مجاری تنفسی فوقانی ارتباطی ندارند.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی القاء کننده مؤثری در ایجاد اینترفرون نیست. این حالت برخلاف عفونت‌های ویروس آنفلوآنزا و پاراآنفلوانزا می‌باشد که در آنها سطوح اینترفرون بالا بوده و سبب حذف ویروس می‌گردد.

در پاسخ به عفونت ناشی از ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی، آنتی‌بادی‌های سرمی و ترشحی هر دو تولید می‌شوند. عفونت اولیه با یک زیرگروه، آنتی‌بادی‌هایی با واکنش متقاطع علیه زیرگروه‌های دیگر ایجاد می‌کند (جدول ۲-۴۰). اطفال کم‌سن‌تر، پاسخ‌های آنتی‌بادی ترشحی IgA و IgG کمتری علیه RSV نسبت به اطفال بزرگتر دارند. نقش IgA ترشحی موجود در ترشحات بینی، در حفاظت علیه عفونت مجدد مشخص نیست. ایمنی سلولی در بهبودی از عفونت ضروری می‌باشد.

بین آنتی‌بادی IgE اختصاصی ویروس و شدت بیماری ارتباط وجود دارد. آنتی‌بادی‌های IgE ترشحی ویروسی با بروز برونشیولیت ارتباط دارند.

دلایلی جهت نقش آنتی‌بادی سرمی در ایمنی علیه این ویروس وجود دارد اما به نظر می‌رسد که کارآیی جزیی داشته باشد و عفونت‌های مجدد اغلب دیده می‌شوند اما شدت آنها با بروز مجدد بیماری کاهش می‌یابد.

تشخیص آزمایشگاهی

روش‌های ذکر شده برای تشخیص ویروس‌های پاراآنفولانزا برای ویروس RSV نیز قابل انجامند. شناسایی ویروس RSV نشان بارز درگیری ویروس در بیماری است. چون RSV تقریباً هرگز در افراد سالم وجود ندارد. شناسایی RNA یا آنتی‌ژن ویروسی در ترشحات تنفسی روش‌های انتخابی می‌باشند.

در ترشحات تنفسی کودکان، میزان زیادی از ویروس وجود دارد (10^4-10^8 واحد تشکیل‌دهنده پلاک در هر میلی‌لیتر) اما در نمونه ترشحات تنفسی افراد بالغ این میزان بسیار کمتر است (کمتر از ۱۰۰ واحد تشکیل‌دهنده پلاک در هر میلی‌لیتر). تست نوکلئیک اسید روشی است که ترجیح داده می‌شود و خصوصاً برای نمونه‌های بالغین که غالباً میزان کمتری از ویروس وجود دارد مفید می‌باشند. برخی روش‌ها برای تیپ‌بندی ایزوله‌های RSV و آنالیز تغییرات ژنتیکی در هنگام شیوع بیماری نیز مفید می‌باشند. شناسایی آنتی‌ژنی حساسیت بسیار کمتری از روش تشخیصی اسید نوکلئیک دارد.

می‌توان RSV را از ترشحات بینی جداسازی کرد. ویروس RSV بسیار حساس است و نمونه‌های گرفته شده را نباید سریعاً در کشت سلولی تلقیح نمود، ممکن است گذاشتن نمونه‌های کلینیکی در فریزر منجر به از دست رفتن کامل عفونت‌زایی‌شان گردد. رده‌های سلولی هتروپلوئید انسانی Hela و HEP-2 حساس‌ترین رده‌های سلولی برای جداسازی ویروس می‌باشند. معمولاً می‌توان حضور RSV را توسط گسترش سلول‌های غول‌پیکر و سن‌سی‌شیا در کشت‌های تلقیح شده شناسایی نمود (شکل ۵-۴۰). ممکن است ظهور اثرات سایتوپاتیک ویروس، ۱۰ روز طول بکشد. جداسازی سریع‌تر RSV با تلقیح نمونه‌ها در محیطهای کشت سلولی امکان‌پذیر است. سلول‌ها را

می‌توان ۴۸-۲۴ ساعت پس از ایمونوفلورسانس یا RT-PCR تست نمود.

ویروس RSV از نظر نداشتن هماگلوتیناسیون با سایر پارامیکسوویروس‌ها تفاوت دارد. بنابراین برای تشخیص نمی‌توان از روش هماگلوتیناسیون و همادسورپشن استفاده نمود.

آنتی‌بادی‌های سرمی می‌توانند به طرق مختلف سنجیده شوند. گرچه اندازه‌گیری آنتی‌بادی سرمی جهت مطالعات اپیدمیولوژیک مهم هستند، آنها به طور معمول در تصمیم‌گیری‌های بالینی استفاده نمی‌شوند.

اپیدمیولوژی

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی در همه جا پراکنده است و به عنوان پاتوژن مهم مجاری تنفسی کودکان شناخته شده است (به شکل ۶-۴۰ مراجعه شود). ابتلا به این ویروس تقریباً در ۷۰ درصد اطفال تا سن یک سالگی و تقریباً تمامی آنها تا سن ۲ سالگی رخ می‌دهد. اکثراً در سنین ۶ هفتگی تا ۶ ماهگی برونشیولیت یا پنومونی شدید اتفاق می‌افتد و در سن ۲-۱ ماهگی میزان بروز آن به حداکثر می‌رسد. ویروس از بیشتر اطفال‌زیر ۶ ماه که دچار برونشیولیت هستند، جدا می‌شود اما تقریباً از اطفال سالم هرگز جدا نمی‌شود. عفونت‌های زیرگروه A عامل بیماری شدیدتری نسبت به عفونت‌های زیرگروه B می‌باشند. ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی شایع‌ترین عامل پنومونی ویروسی در بچه‌های زیر ۵ سال می‌باشد، اما ممکن است در بزرگسالان یا اشخاص دچار نقص ایمنی پنومونی ایجاد نماید. عفونت RSV در اطفال بزرگتر و کودکان موجب عفونت خفیف‌تر مجاری تنفسی نسبت به کودکان زیر ۶ ماه می‌گردد.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی از طریق قطرات درشت و تماس مستقیم منتشر می‌شود. با وجود این که ویروس حساس است، اما قادر است به مدت ۶ ساعت روی سطوح محیطی‌زنده بماند. چشم‌ها و بینی راه اصلی ورود ویروس به‌میزبان می‌باشند.

علیرغم وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی، اغلب عفونت‌مجدد با این ویروس رخ می‌دهد، اما علایم آن به صورت‌عفونت خفیف مجاری تنفسی فوقانی سرماخوردگی ظاهر می‌شود. در خانواده‌هایی که عفونت با RSV اتفاق بیفتد،ویروس به تمام اعضای خانواده (نوزادان و بزرگسالان)منتقل می‌شود.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی هر ساله در طی فصل زمستان به طور وسیعی در بین کودکان پخش می‌شود. اگرچه ویروس در سراسر ماه‌های تابستان پایدار می‌ماند، اما بیشتر در ماه فوریه یا مارس در نیمکرهٔ شمالی اتفاق می‌افتد. در نواحی گرمسیری همزمان با شروع فصل بارانی، RSV موجب اپیدمی‌هایی می‌شود. در شیرخوارگاه‌ها و بخش‌های بستری اطفال این ویروس موجب بروز عفونت‌های بیمارستانی می‌گردد. انتقال این ویروس اغلب از طریق کارکنان بیمارستان صورت می‌گیرد.

ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی همچنین موجب بیماری علامت‌دار در بزرگسالان جوان سالم در جمعیت‌های شلوغ می‌گردد (مانند پادگان‌های آموزشی). در مطالعه‌ای درسال ۲۰۰۰ ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی در ۱۱ درصد از سربازان دچار علائم تنفسی شناسایی شد؛ این مورد با شناسایی آدنوویروس (۴۸ درصد)، ویروس آنفلوانزا (۱۱ درصد) و ویروس پاراآنفلوآنزا تیپ ۳ (۳ درصد) در سربازان با علامت بالینی‌قابل مقایسه است.

درمان و پیشگیری

درمان عفونت‌های شدید و ناشی از ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی مبتنی بر اقدامات حمایتی (برداشتن ترشحات و تجویز اکسیژن) می‌باشد. تجویز آئروسلی داروی ضد ویروسی ریباویرین به مدت ۶-۳ روز برای اطفالی که در معرض خطر بیماری شدید ویروس RSV می‌باشند، مفید می‌باشد. ریباویرین خوراکی مفید نمی‌باشد.

تأثیر تجویز ایمونوگلوبولین با تیتر بالایی از آنتی‌بادی علیه ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی ناچیز می باشد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی ضد ویروس نیز تهیه شده‌اند.

در زمینه تولید واکسن علیه این ویروس تلاش‌های تحقیقاتی زیادی انجام شده است. در اواخر ۱۹۶۰ اولین واکسن تجربی فرمالین و غیرفعال شده RSV مورد آزمایش قرار گرفت. دریافت‌کنندگان واکسن تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های سرمی غیرخنثی کننده را نشان می‌دادند، اما زمانی که برای کودکان استفاده شد، منجر به حساس شدن آنها در مواجهه با عفونت با ویروس وحشی شد و آنها از عفونت تنفسی شدیدی در مقایسه با گروه کنترل رنج می‌بردند. پیشنهاد شد درمان با فرمالین منجر به تخریب اپی‌توپ‌های محافظت کننده ویروس و یا منجر به کاهش تحریک گیرنده‌های Toll-like شده در نتیجه واکسن موجب تحریک تنها آنتی‌بادی‌های با اویدیتی پایین می‌شود که محافظت کننده نیست. امروزه واکنشی در دسترس نیست.

برای توسعه واکسن ویروس RSV، مشکلات خاصی وجود دارد. نوزادان باید بلافاصله بعد از تولد ایمن گردند، زیرا این دوره از عفونت، نوزادان را با تهدید جدی مواجه می‌کند و ایجاد پاسخ ایمنی حفاظتی در سنین پایین علیرغم حضور آنتی‌بادی مادری

مشکل می‌باشد. یک استراتژی بررسی شده، ایمن‌سازی مادرزادی با واکسن می‌باشد. هدف این است که میزان بیشتری از آنتی‌بادی اختصاصی خنثی‌کننده به نوزادان منتقل گردد و به طوری که به میزان ۵-۳ ماه پایدار بماند، زیرا نوزادان در طی این دوره نسبت به بیماری شدید سین‌سی‌شیال تنفسی بیشترین حساسیت را نشان می‌دهند.

زمانی اقدامات کنترلی ضرورت دارد که اپیدمی‌های بیمارستانی ناشی از این ویروس اتفاق بیفتد و اقدامات احتیاطی باید مشابه ویروس پاراآنفلوآنزا صورت گیرد (شستشوی دست‌ها، محدود نمودن عیادت‌کنندگان و ممانعت از تماس مستقیم).

عفونت‌های متاپنوموویروس انسانی

متاپنوموویروس انسانی نخستین پاتوژن تنفسی است که در سال ۲۰۰۱ توصیف شد. این ویروس با روش PCR از نمونه‌های بالینی گرفته شده از کودکان مبتلا به بیماری‌های تنفسی شناسایی شد. اما نتایج تست‌های سرمی برای ویروس‌های تنفسی شناخته شده منفی بود. متاپنوموویروس انسانی قادر به ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های تنفسی می‌باشد که شامل طیفی از علایم خفیف مجاری تنفسی فوقانی تا بیماری شدید مجاری تنفسی تحتانی در تمام دوره‌های سنی می‌باشد. عموماً علایم بیماری که این ویروس‌ها ایجاد می‌کنند، مشابه ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی می‌باشد.

بیماری‌زایی و آسیب‌شناسی

متاپنوموویروس انسانی تنها انسان را آلوده می‌کند و شبیه به متاپنوموویروس پرندگان است که رینوتراکئیت را در جوجه‌ها ایجاد می‌نماید. این ویروس از ۲ زیرگروه و حداقل ۴ سویه ژنتیکی تشکیل شده است. سویه‌های ویروسی در سرتاسر جهان انتشار یافته‌اند. سویه‌های متعدد قادر به انتشار در زمان و مکان خاص می‌باشند، به نظر می‌رسد که سال به سال و بسته به موقعیت جغرافیایی، سویهٔ غالبی که انتشار می‌یابد تغییر یابد.

برآورد شده که دورهٔ کمون متاپنوموویروس ۴ تا ۹ روز می‌باشد. مدت زمانی که برای دفع شدن ویروس لازم است در کودکان حدوداً ۵ روز و در میزبان با ضعف سیستم ایمنی چندین هفته است.

در میزبان‌های آلوده، تکثیر ویروس به سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی محدود شده است. به نظر می‌رسد که اینتگرین $\alpha v\beta 1$ رسپتور سطحی متاپنوموویروس باشد. اثرات سایتوپاتیک القا شده توسط متاپنوموویروس در سلول‌های کشت داده شده مثل سلول‌های LLC-MK2 کلیه میمون، مشابه اثرات سایتوپاتیک RSV می‌باشد.

یافته‌های بالینی

متاپنوموویروس‌های انسانی در ارتباط با انواعی از علائم دستگاه تنفسی می‌باشند. این علائم از علائم القا شده توسط RSV قابل تشخیص نمی‌باشند. معمولاً در کودکان آبریزش بینی، سرفه و تب دیده می‌شود. ممکن است علائم توسعه یافته و در فرد آماس گوش حاد ایجاد شود. ممکن است بیماری‌های دستگاه تنفسی ایجاد شود مثل برونشیولیت، پنومونی، کروپ و تشدید آسم. به نظر می‌رسدکه برونشیولیت در کودکان در ارتباط با متاپنوموویروس باشدتا با RSV.

علاوه بر کودکان، بالغین و افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف نیز در معرض خطر قرار دارند. بسیاری از کودکانی که به دلیل ابتلا به متاپنوموویروس در بیمارستان بستری شده‌اند وضعیت مزمنی دارند. ممکن است عفونت‌های شدیدی در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی مثل کودکان، بالغین مبتلا به سرطان یا افرادی که در آنها پیوند مغز استخوان صورت گرفته و یا افراد مسن که در بیمارستان بستری شده‌اند، ایجاد شود.

افراد بالغ سالم در پاسخ به عفونت متاپنوموویروس علائم سرماخوردگی و یا شبه آنفولانزا نشان می‌دهند. در این افراد عفونت‌های بدون علائم شایع‌تر از عفونت با ویروس آنفولانزا یا RSV است.

ایمنی

گسترش آنتی‌بادی‌ها در برابر متاپنوموویروس انسان‌در کودکان از سنین ۶ ماهگی آغاز شده و در ۱۰-۵ سالگی حدوداً به ۱۰۰ درصد می‌رسد. علی‌رغم میزان بالای آنتی‌بادی در بالغین، بروز مجدد عفونت شایع است. پیشنهاد شده‌که ممکن است ایمنی محافظتی متقاطع محدود در میان سویه‌های مختلف متاپنوموویروس و حفاظت ایجاد شده‌به واسطهٔ آنتی‌بادی، برای جلوگیری از ایجاد بیماری کافی نباشد.

تشخیص آزمایشگاهی

بهترین نمونه‌ها برای تشخیص متاپنوموویروس انسانی عبارتند از: آسپیره‌ها یا سواپ‌های نازوفارنکس. متد RT-PCR روشی انتخابی است. شناسایی آنتی‌ژن‌های ویروسی در نمونه‌های

تنفسی به کمک رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس مستقیم برای کوکان از حساسیت برخوردار است ولی برای بالغین حساسیت کمتری دارد. اساساً شناسایی آنتی‌بادی‌ها در سرم بیمار برای مطالعات تحقیقاتی مفید است.

اپیدمیولوژی

متاپنوموویروس‌های انسانی، ویروس‌هایی همه‌جایی هستند و در سرتاسر جهان انتشار یافته‌اند. عفونت‌ها در تمام گروه‌های سنی خصوصاً در کودکان بیماردیده می‌شود. به نظر می‌رسد که عفونت با متاپنوموویروس در کودکان نادرتر از عفونت با RSV ولی شایع‌تر از عفونت با ویروس‌های پاراآنفولانزا است (مراجعه به شکل ۶-۴۰). اکثر عفونت‌ها در ایالات متحده در اواخر زمستان تا اوایل بهار ایجاد می‌شود. میانگین سن کودکان بستری در بیمارستان که از نظر متاپنوموویروس مثبت می‌باشند ۱۲-۶ ماه است که در مقایسه با RSV (۳-۲ ماه) بیشتر است.

سویه‌های مختلف متاپنوموویروس‌های انسانی با توجه‌به نوع سویه غالب و برحسب زمان و مکان وارد چرخه‌های عفونت می‌شوند.

درمان و کنترل

درمان خاصی برای عفونت‌های متاپنوموویروسی وجود ندارد و واکسنی هم برای این عفونت‌ها موجود نیست.

عفونت‌های ویروس اوریون

اوریون بیماری مسری و حادی است که خصوصیت اصلی آن تورم دردناک غیر چرکی یک یا هر دو غدد بناگوشی یا پاروتید می‌باشد. ویروس اوریون اغلب بیماری خفیفی در دوران کودکی ایجاد می‌کند، اما در بزرگسالان عوارض مننژیت و اورکیت‌نسبتاً شایع می‌باشد. بیش از $\frac{1}{3}$ عفونت‌های اوریون بدون‌علامت بالینی می‌باشند.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

تنها میزبان طبیعی ویروس اوریون انسان می‌باشد. در سلول‌های اپی‌تلیوم مجاری تنفسی فوقانی یا بینی تکثیر اولیه ویروس صورت می‌گیرد. سپس ویروس از طریق ویرمی به غدد بزاقی و اندام‌های دیگر منتشر می‌شود. در فرآیند عفونت ناشی از این ویروس درگیری غدد بناگوشی مرحله اجباری و ضروری نمی‌باشد.

دورهٔ کمون بیماری اوریون حدود ۱۸-۱۴ روز می‌باشد، اما گاهی بین ۴-۲ هفته متغیر است. این ویروس در بزاق از ۳ روز قبل تا ۹ روز بعد از ظهور التهاب غدد بزاقی انتشار می‌یابد. حدود $\frac{1}{3}$ افراد آلوده علائم آشکاری از بیماری را نشان نمی‌دهند (عفونت‌های مخفی) اما قادر به انتقال عفونت می‌باشند. کنترل انتقال بیماری اوریون مشکل است، زیرا دورهٔ کمون بیماری‌متغیر است. قبل از ظهور علایم بالینی ویروس در بزاق وجود دارد و تعداد زیادی از موارد نیز بدون علائم بالینی اما قابل‌انتقال هستند.

اوریون یک بیماری ویروسی سیستمیک می‌باشد که در آن ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال اندام‌های مختلف احشایی تکثیر می‌یابد. تا ۱۴ روز بعد از ظهور علائم بالینی ویروس ممکن است از طریق ادرار دفع شود. درگیری سیستم عصبی مرکزی نیز ممکن است، در صورت نبود التهاب غدد بناگوشی رخ دهد.

یافته‌های بالینی

تظاهرات بالینی بیماری اوریون، بیماریزایی عفونت ناشی از این ویروس را نشان می‌دهد. حدود $\frac{1}{3}$ عفونت‌های اوریون بدون علامت بالینی بوده و اکثر عفونت‌ها در کودکان زیر ۲ سال ایجاد می‌گردد. مهمترین علامت بالینی در موارد علامتدار بیماری، تورم غدد بزاقی می‌باشد که در ۵۰ درصد بیماران ایجاد می‌شود.

مراحل اولیه بیماری اوریون شامل بی‌حالی و بی‌اشتهایی همراه با تورم سریع غدد بناگوشی و سایر غدد بزاقی می‌باشد. تورم غدد بزاقی گاهی تنها محدود به یک غده پاروتید (بناگوشی) می‌باشد یا ممکن است بعد از چند روز غدد دیگر نیز متورم گردند. تورم غدد بزاقی با درد همراه است.

درگیری سیستم عصبی مرکزی نیز شایع است (۳۰-۱۰ درصد موارد). بیماری اوریون موجب مننژیت آسپتیک می‌گردد و در جنس مذکر شایع‌تر از مؤنث است. معمولاً ۷-۵ روز بعد از التهاب غدد بزاقی مننگوآنسفالیت اتفاق می‌افتد، اما نیمی از بیماران التهاب غدد بناگوشی ندارند. در مبتلایان به این بیماری مننژیت در بیش از ۱۵ درصد موارد و آنسفالیت در کمتر از ۰/۳ درصد گزارش می‌شود. موارد مننگوآنسفالیت معمولاً بدون عارضه بهبود می‌یابند، اما ناشنوایی یکطرفه در هر ۵ نفر از ۱۰۰ هزار مورد از مبتلایان دیده می‌شود. در مورد آنسفالیت اوریونی حدود ۱ درصد مرگ و میر گزارش می‌شود.

بیضه‌ها و تخمدان‌ها ممکن است به خصوص بعد از سن بلوغ متأثر شوند. ۵۰-۲۰ درصد مردانی که با ویروس اوریون آلوده شده‌اند، اورکیت (التهاب بیضه) دارند که اغلب یکطرفه است. به علت فقدان قابلیت ارتجاعی غشاء پوششی بیضه که مانع

تورم بیضه‌های ملتهب می‌شود، بیمار از درد شدید شکایت دارد. آتروفی بیضه ممکن است ناشی از نکروز باشداما عقیمی بندرت ایجاد می‌شود. التهاب تخمدان (oophoritis) اوریونی در حدود۵٪ زنان رخ می‌دهد. در حدود ۴ درصد موارد پانکراتیت گزارش می‌گردد.

ایمنی

ایمنی دائمی بعد از یک بار عفونت با ویروس اوریون‌ایجاد می‌شود، زیرا این ویروس تنها یک تیپ آنتی‌ژنی داردو تغییرات آنتی‌ژنی مشخصی نشان نمی‌دهند (به جدول ۲-۴۰ مراجعه شود).

متعاقب عفونت طبیعی آنتی‌بادی سرمی علیه گلیکوپروتئین HN (آنتی‌ژن V)، گلیکوپروتئین F و پروتئین داخلی نوکلئوکپسید (آنتی‌ژن S) ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن S نسبت به بقیه زودتر ظاهر می‌شود (حدود ۷-۳ روز بعد از بروز علائم کلینیکی)، اما ناپایدار است و طی ۶ ماه ناپدید می‌شود. حدود۴ هفته بعد از ظهور بیماری آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن V به آهستگی تولید می‌شود، اما سال‌ها پایدار می‌ماند.

آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن HN سبب ایجاد ایمنی علیه عفونت می‌گردد. تصور می‌شود که حتی عفونت‌هایی که بدون علائم بالینی می‌باشند نیز ایمنی دائمی ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی سلولی نیز گسترش می‌یابند. در اوایل بیماری اوریون اینترفرون تولید می‌شود. آنتی‌بادی‌های IgA ترشحی در افراد ایمن‌شده، فعالیت خنثی‌کنندگی دارند.

به دلیل انتقال ایمنی غیر فعال از مادر به نوزاد، بیماری اوریون در اطفال زیر ۶ ماه به ندرت دیده می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص موارد تیپیک معمولاً براساس یافته‌های‌بالینی استوار است. با این وجود، سایر بیماری‌های عفونی،داروها ممکن است علایم مشابهی نشان دهند. در مواردی‌که پاروتیت وجود ندارد تشخیص آزمایشگاهی می‌تواندبسیار کمک‌کننده باشد. این تشخیص‌ها شامل تشخیص اسید نوکلئیک ویروس با RT-PCR، سرولوژی و جداسازی ویروس عفونی است.

الف) شناسایی نوکلئیک اسید

RT-PCR روشی حساس است که قادر به شناسایی توالی ژنوم ویروس اوریون در نمونه‌های کلینیکی است. این روش می‌تواند ویروس را در بسیاری از نمونه‌های کلینیکی که قادربه جداسازی ویروس از آن نبوده‌اند شناسایی کند. روش RT-PCR می‌تواند سویه‌های ویروسی را شناسایی نماید و اطلاعات مفیدی را در زمینه مطالعات اپیدمیولوژیک فراهم آورد.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

به منظور جداسازی ویروس مناسب‌ترین نمونه‌های بالینی شامل بزاق، مایع مغزی - نخاعی و ادرار بیماران در طی چند روز اول ظهور بیماری می‌باشند. تا ۲ هفته بعد از ظهور بیماری می‌توان ویروس اوریون را از ادرار جدا کرد. سلول‌های کلیه میمون به دلیل حساس بودن ویروس به حرارت سلول‌های مناسبی می‌باشند. نمونه‌های جمع‌آوری شده باید بدون تأخیر به کشت سلولی تلقیح شوند. برای تشخیص سریع‌تر ویروس می‌توان از تست ایمونوفلورسانس با به کاربردن آنتی‌سرم اختصاصی استفاده نمود؛ که مدت ۳-۲ روز پس از تلقیح به کشت سلولی آنتی‌ژن‌های ویروسی قابل شناسایی می‌باشند.

در سیستم‌های کشت سنتی اثرات سیتوپاتیک تیپیک شامل تشکیل سلول‌های گرد و غول‌پیکر می‌باشد. با وجود این،تمام ویروس‌هایی که ابتدا جدا می‌شوند ممکن است خصوصیت تشکیل سین‌سی‌شیال را نداشته باشند. به همین دلیل برای اثبات وجود ویروس می توان از تست همادسورپشن استفاده نمود. حدود ۲-۱ هفته بعد از تلقیح ویروس به کشت سلولی و بدون توجه به وجود یا فقدان اثر سیتوپاتیک این تست قابل انجام می‌باشد. ویروس جدا شده را می‌توان با مهار همادسورپشن با استفاده از آنتی‌سرم اختصاصی اوریون تأیید کرد.

ج) سرولوژی

تشخیص وجود آنتی‌بادی اوریون برای تأیید عفونت کافی نیست.با استفاده از دو نمونه سرمی می توان افزایش تیتر آنتی‌بادی را مشاهده نمود. افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتر آنتی‌بادی نشانهٔ عفونت اوریون می‌باشد. معمولاً تست‌های الایزا یا HI استفاده می‌شوند. آنتی‌بادی‌های علیه پروتئین HN خنثی‌کننده می‌باشند.

تست الایزا روشی مفید می‌باشد، زیرا می‌توان آن را طوری طراحی نمود که تنها آنتی‌بادی‌های IgM یا IgG اختصاصی اوریون را شناسایی نماید. آنتی‌بادی‌های علیه پروتئین HN خنثی کنند، هستند. در اوایل سیر بیماری آنتی‌بادی IgM اوریون وجود داشته و بندرت بیش از ۶۰ روز پایدار می‌ماند. بنابراین درسرم اوایل بیماری اثبات IgM اختصاصی اوریون عفونت اخیربا این ویروس را نشان می‌دهد. آنتی‌بادی‌های غیر هم‌تیپ‌ایجاد شده

در عفونت‌های ناشی از ویروس پاراآنفلوآنزا با آنتی‌بادی IgM علیه ویروس اوریون، در روش الایزا واکنش متقاطعی نشان نمی‌دهند.

اپیدمیولوژی

بیماری اوریون در سراسر جهان به طور آندمیک رخ می‌دهد. موارد بیماری در تمامی طول سال در شرایط آب و هوایی گرم ظاهر می‌شود و ماکسیمم آن در زمستان و بهار در شرایط آب و هوایی معتدل رخ می‌دهد. در مراکز و مناطقی که ازدحام جمعیت وجود دارد و امکان انتشار بیماری بیشتر است، اپیدمی اتفاق می‌افتد. اوریون به طور اولیه عفونت بچه‌ها می‌باشد. بیشترین میزان شیوع آن در بچه‌های سنین ۹-۵ سال می‌باشد، اما در اردوگاه‌های نظامی ممکن است اپیدمی دیده شوند. در بچه‌های زیر ۵ سال اوریون ممکن است به صورت عفونت مجاری تنفسی فوقانی بدون پاروتیت بروز نماید.

بیماری اوریون فوق‌العاده مسری است و در یک خانواده بیشتر افراد حساس از طریق فرد آلوده عفونت را کسب می‌کنند. انتقال ویروس از طریق تماس مستقیم، قطرات منتقله از طریق هوا یا وسایل آلوده به بزاق یا ادرار صورت می‌گیرد. جهت انتقال بیماری اوریون نسبت به بیماری سرخک یا آبله‌مرغان تماس نزدیک‌تری نیاز دارد.

حدود $\frac{1}{3}$ عفونت‌های ناشی از ویروس اوریون علامت بالینی ندارند. بیمار در دورهٔ عفونت مخفی قادر به انتقال ویروس به دیگران می‌باشد. اشخاص مبتلا به اوریون تحت بالینی (عفونت بدون علامت) ایمنی علیه این ویروس را کسب می‌کنند.

در بیماری اوریون میزان مرگ و میر پایین می‌باشد (۱ مرگ در هر ۱۰ هزار مورد در ایالات متحده آمریکا) و اغلب موارد به علت آنسفالیت می‌باشد.

از زمان تجویز واکسن زنده ویروسی موارد بیماری اوریون و عوارض ناشی از آن به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است. در سال ۱۹۶۷ که حدود ۲۰۰ هزار مورد بیماری اوریون (۹۰۰ بیمار مبتلا به آنسفالیت) در ایالات متحده آمریکا وجود داشت. واکسن اوریون مجوز گرفت. در سال ۲۰۰۳-۲۰۰۱ سالانه کمتر از ۳۰۰ مورد اوریون گزارش شده است.

در سال ۲۰۰۶ اپیدمی اوریون در ایالت متحده آمریکا که ۵۷۰۰ مورد مبتلا بودند، گزارش شد. ۶ ایالت در میانه غربی، ۸۴ درصد موارد را گزارش نمودند. اپیدمی در محوطه دانشگاه میان بزرگسالان جوان شروع شد و به تمامی گروه‌های سنی انتشار یافت. در سال ۲۰۰۹ شیوع اوریون در ایالات نیویورک و نیوجرسی ایجاد شد و این درحالی بود که ۸۸ درصد موارد واکسینه شده بودند. ژن SH ویروس اوریون متغیر است و امکان طبقه‌بندی سویه‌های شناخته شده ویروس به ۱۲ ژنوتیپ را فراهم می‌نماید. ویروس‌هایی که عامل شیوع بیماری در ایالات متحده در سال ۲۰۰۶ و ۲۰۰۹ بودند هر دو به ژنوتیپ G تعلق داشتند. در سال ۲۰۰۴ اپیدمی وسیعی از بیماری اوریون در بریتانیا ایجاد شد و منجر به ابتلای بیش از ۵۶ هزار مورد گشت که بیشتر در ارتباط با ویروس‌های ژنوتیپ G بودند.

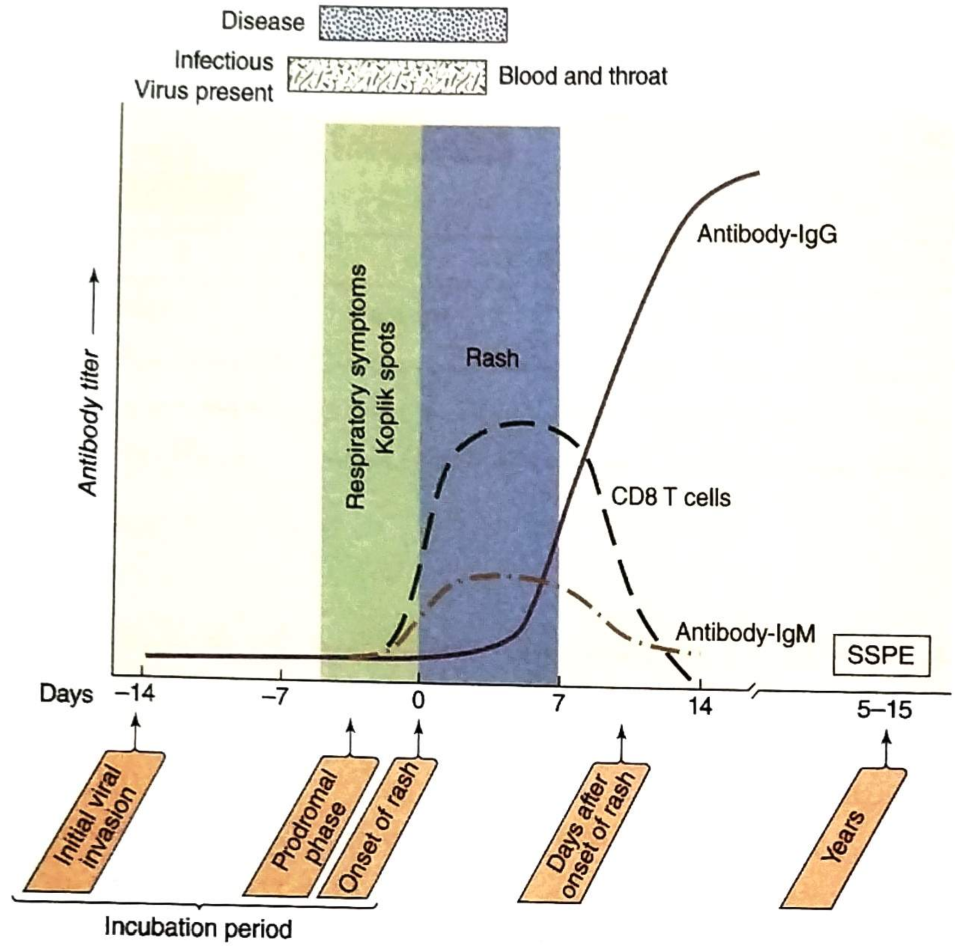
درمان، پیشگیری و کنترل

برای بیماری اوریون هیچ درمان اختصاصی وجود ندارد.

بهترین روش برای کاهش میزان مرگ و میر ناشی از اوریون ایمونیزاسیون با واکسن ویروس اوریون زنده ضعیف شده می‌باشد. به منظور کاهش انتشار بیماری ایزوله نمودن بیمار در طی موارد اپیدمی ضروری است که اغلب به دلیل موارد زیاد عفونت بدون علامت بالینی و انتشار ویروس قبل از بروز علایم مفید نمی‌باشد. با وجود این، دانشجویان و کارگران واحد سلامت که به بیماری اوریون مبتلا می‌شوند باید تا ۵ روز بعد از بروز پاروتیت از مدرسه و محیط کار خارج شوند.

با استفاده از کشت سلولی در جنین جوجه واکسنی از ویروس زنده تخفیف حدت یافته تهیه شده است که در سال ۱۹۶۷ در ایالات متحده مجوز گرفته است و در اشخاص ایمونیزه شده این واکسن عفونت بدون علامت و غیرقابل انتقالی ایجاد می‌کند. واکسن اوریون همراه با واکسن‌های فعال سرخجه (MR)، یا ویروس زنده سرخک و سرخجه در دسترس می‌باشد. واکسن‌های ترکیبی ویروس زنده در حدود ۹۵-۷۸ درصد از واکسینه شده‌ها آنتی‌بادی‌هایی علیه هر کدام از ویروس‌ها ایجاد می‌کند. بعد از واکسیناسیون MMR هیچ افزایش خطری ناشی از مننژیت آسپتیک وجود ندارد. سایر واکسن‌های زنده ضعیف شده اوریون در ژاپن، روسیه و سوئیس تهیه شده‌اند.

دو دوز واکسن MMR هنگام ورود به مدرسه پیشنهاد می‌شود. به دلیل اپیدمی ۲۰۰۶ اوریون، توصیه‌های امروزی واکسیناسیون برای پیشگیری از انتقال اوریون در افراد با خطر بالا برای انتشار عفونت پیشنهاد می‌شود. دو دوز واکسن باید به کارگران واحد سلامت قبل از سال ۱۹۵۷ بدون شواهدی از ایمنی اوریون داده می‌شد و دوز دوم هم باید برای اشخاصی که فقط دوز منفرد را دریافت کرده بودند تجویز می‌گردید.



شکل ۷-۴۰. سیر طبیعی عفونت سرخک. در اپی‌تلیوم تنفسی تکثیر ویروس آغاز می‌شود و سپس به سلول‌های مونوسیت - ماکروفاژ، سلول‌های اپی‌تلیال و آندوتلیال خون، طحال، غدد لنفاوی، ریه، تیموس، کبد، پوست و نیز سطوح مخاطی مجاری گوارشی، تنفسی و ادراری - تناسلی گسترش می‌یابد. بعد از اینکه راش‌ها ناپدید شدند، پاسخ ایمنی اختصاصی ضد ویروسی قابل شناسایی است. پاکسازی ویروس تقریباً همزمان با محو شدن راش‌ها می‌باشد. IgG: ایمونوگلوبین G، IgM: ایمونوگلوبین M.

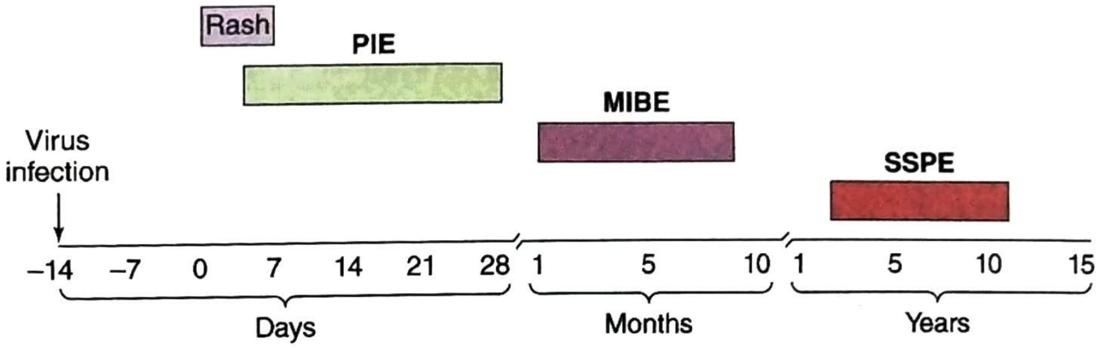
عفونت‌های ویروس سرخک (روبئولا)

سرخک بیماری حاد و فوق‌العاده مسری است که علایم اختصاصی آن شامل راش‌های ماکولوپاپولار، تب و علایم تنفسی می‌باشد. عوارض بعد از بیماری شایع بوده و گاهی خطرناک می‌باشند. شیوع این بیماری در آمریکا با معرفی و تولید واکسن مؤثر که حاوی ویروس زنده می‌باشد به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است؛ اما در برخی از کشورهای در حال توسعه هنوز عامل مهم مرگ و میر بچه‌های کم سن می‌باشد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

تنها میزبان طبیعی ویروس سرخک انسان می‌باشد، اگرچه به طور تجربی می‌توان گونه‌های متعددی از حیوانات مانند میمون، سگ و موش را آلوده نمود. در شکل ۷-۴۰ تاریخچه طبیعی عفونت سرخک نشان داده شده است.

ویروس از طریق مجرای تنفسی وارد بدن شده و در سلول‌های محل ورود به طور موضعی تکثیر می‌یابد؛ سپس عفونت به بافت‌های لنفاوی مجاور گسترش یافته و به میزان بیشتری در آن محل تکثیر می‌یابد. ویرمی اولیه موجب انتشار ویروس می‌گردد و در سیستم رتیکولوآندوتلیال تکثیر می‌یابد و سرانجام بر اثر ویرمی ثانویه به سطوح اپی‌تلیال بدن مانند پوست، مجاری تنفسی و ملتحمه چشم راه می‌یابد و تکثیر موضعی ویروس در این مناطق اتفاق می‌افتد. ویروس سرخک قادر به تکثیر در برخی از لنفوسیت‌ها می‌باشد که این امر به انتشار ویروس در سراسر بدن کمک می‌کند. در بافت‌های لنفاوی سراسر بدن مانند غدد لنفاوی، لوزه‌ها و آپاندیس سلول‌های



شکل ۸-۴۰. زمان بروز عوارض عصبی ناشی از بیماری سرخک. آنسفالیت در حدود یک در هزار مورد بیماری سرخک اتفاق می‌افتد، در حالی که در حدود یک در هر سیصد هزار مورد بیماری، سرخک، پان‌آنسفالیت اسکلروز دهنده تحت حاد (SSPE) به عنوان عارضه نادر دیررس می‌باشد. انسفالیت انکلوزیون بادی سرخک (MIBE)، انسفالومیلیت بعد از عفونت (انسفالومیلیت منتشر حاد نیز خوانده می‌شود، PIE).

غول‌پیکر چند هسته‌ای با انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای مشاهده می‌شوند. در طی دوره کمون وقایع ذکر شده اتفاق می‌افتد که به‌طور تیپیک ۱۵-۸ روز به طول می‌انجامد اما ممکن است بیش از ۳ هفته در بزرگسالان ادامه یابد.

بیماری در مرحله مقدماتی که معمولاً ۴-۲ روز به طول می‌انجامد، در ۵-۲ روز اولیه وجود راش، وجود ویروس در اشک، ترشحات بینی و گلو، ادرار و خون وجود دارد و اگیردار است.در حدود روز چهاردهم همزمان با ظهور آنتی‌بادی‌ها، راش‌های پوستی ماکولوپاپولار اختصاصی بیماری ظاهر می‌شوند. ویرمی در این مرحله ناپدید و تب نیز کاهش می‌یابد. در عروق خونی کوچک در اثر واکنش سلول‌های T با سلول‌های آلوده به ویروس راش‌های پوستی ایجاد می‌شوند و حدود یک هفته پایدار می‌مانند (راش‌های پوستی در افراد مبتلا به نارسایی ایمنی‌ایجاد نمی‌شود).

در بیماری سرخک درگیری سیستم عصبی مرکزی شایع می‌باشد (شکل ۸-۴۰). در حدود یک در هزار مورد بیماری آنسفالیت با علامت بالینی مشاهده می‌شود. به دلیل اینکه ویروس عفونی بندرت از مغز جدا می‌شود، پیشنهاد می‌شود که نوعی واکنش خودایمن در بروز این عارضه نقش دارد. ممکن است در بیماران مبتلا به اختلال ایمنی آنسفالیت سرخکی پیش‌رونده با اجسام انکلوزیونی بروز کند. در این حالت که معمولاً بیماری کشنده می‌باشد تکثیر فعالانه ویروس در مغز رخ می‌دهد.

پان‌آنسفالیت اسکلروزدهنده تحت حاد (SSPE) عارضه نادر بیماری سرخک می‌باشد. سال‌ها بعد از عفونت اولیه سرخک این عارضه نادر و کشنده ظاهر می‌شود که ناشی از بقاء ویروس در بدن پس از عفونت حاد سرخک می‌باشد. در سلول‌های مغزی آلوده مقادیر زیادی از آنتی‌ژن‌های سرخکی به صورت انکلوزیون‌هایی وجود دارند اما ویروس سرخک به صورت ذرات کامل دیده نمی‌شود. در این حالت تکثیر ویروس به دلیل فقدان یک یا چند فرآورده ژن ویروسی (اغلب پروتئین ماتریکس) به صورت ناقص می‌باشد.

یافته‌های بالینی

در میزبان‌هایی که ایمن نیستند، عفونت تقریباً همیشه بدون علامت بالینی می‌باشد. بیماری سرخک دارای دوره کمون ۱۵-۸ روزه، از زمان ورود ویروس به بدن تا شروع ایجاد راش است.

مشخصه مرحله مقدماتی بیماری شامل تب، عطسه، سرفه، آبریزش بینی، قرمزی چشم‌ها و لکه‌های کوپلیک (Koplik's spots) و کاهش لنفوسیت‌های خون (لنفوپنی) می‌باشد. سرفه و آبریزش بینی واکنش شدید التهابی در مخاط مجاری تنفسی را نشان می‌دهد. لکه‌های کوپلیک که اختصاصی بیماری سرخک است، به صورت زخم‌هایی کوچک به رنگ سفید متمایل به آبی در مخاط دهان و مجاور دندان‌های آسیای پایین ظاهر می‌شوند. در این لکه‌ها سلول‌های غول‌پیکر و آنتی‌ژن‌های ویروسی مشاهده می‌شوند. تا زمان ظهور راش‌های پوستی تب و سرفه ادامه دارند و سپس طی ۲-۱ روز ناپدید می‌شوند. راش پوستی که از سر شروع شده و به طور پیشرونده به طرف سینه، تنه و اندام‌های تحتانی گسترش می‌یابد دارای رنگ صورتی روشن می‌باشد و به صورت ماکولوپاپولر مجزایی است که با هم متحد شده و بثورات پوستی بزرگتری را به وجود می‌آورند و طی ۱۰-۵ روز به رنگ قهوه‌ای در می‌آیند. سپس با پوسته‌ریزی راش‌های پوستی ناپدید می‌شوند. هنگامی که میزان بثورات پوستی

به حداکثر می‌رسد، علایم بیماری از سایر مراحل بیماری شدیدتر است اما به سرعت پس از آن علایم بیماری کاهش می‌یابد.

در نوزادانی که در بدن آنها مقداری از آنتی‌بادی‌های مادری پایدار مانده است، سرخک تغییر یافته رخ می‌دهد. دورهٔ کمون بیماری در این نوزادان طولانی گشته و علایم مرحله مقدماتی کاهش می‌یابد، معمولاً لکه‌های کوپلیک وجود نداشته و راش پوستی نیز میزان اندک مشاهده می‌شود.

التهاب گوش میانی (اوتیت مدیا) شایع‌ترین عارضه سرخک می‌باشد (۹-۵ درصد موارد).

پنومونی ایجاد شده توسط عفونت باکتریایی ثانویه شایع‌ترین عارضه تهدیدکنندهٔ حیات در بیماری سرخک است که ناشی از عفونت‌های ثانویه باکتریایی می‌باشد. این عارضه در کشورهای پیشرفته در کمتر از ۱۰ درصد موارد سرخک و در کشورهای در حال توسعه در ۸۰-۲۰ درصد موارد دیده می‌شود. عوارض ریوی عامل بیش از ۹۰ درصد مرگ و میر ناشی از سرخک می‌باشند. در ۱۵-۳ درصد از بزرگسالان مبتلا به سرخک پنومونی اتفاق می‌افتد که بیشتر موارد در اثر باکتری‌ها نبوده و ناشی از خود ویروس می‌باشد. در این موارد مرگ و میر بندرت رخ می‌دهد.

در کودکان دچار اختلال ایمنی، شکل دیگری از بیماری سرخک به عنوان عارضه نادر به نام پنومونی سلول غول‌پیکر بروز می‌کند و تصور می‌شود که با تکثیر غیرطبیعی ویروس مرتبط باشد.

خطرناک‌ترین عوارض سرخک مربوط به سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. تغییرات الکتروآنسفالوگرافی در حدود ۵۰ درصد از کودکان مبتلا به سرخک معمولی دیده می‌شود. در حدود یک در هر هزار مورد ابتلاء، آنسفالیت حاد مشاهده می‌شود. ارتباط مشخصی بین شدت بیمای سرخک و ظهور عوارض عصبی وجود ندارد. علت ظهور آنسفالومیلیت پس از عفونت سرخک (آنسفالومیلیت منتشر حاد) ناشی از پاسخ خودایمنی فرد نسبت به پروتئین اصلی میلین می‌باشد. میزان مرگ و میر ناشی از آنسفالیت سرخک حدود ۲۰-۱۰ درصد می‌باشد و بیشتر افرادی که زنده می‌مانند به عوارض پایدار ناشی از آن مبتلا می‌گردند.

پان‌آنسفالیت اسکلروزدهنده تحت حاد (SSPE) عارضه نادری است که پس از عفونت سرخک رخ می‌دهد و میزان بروز آن بین یک در ۱۰ هزار مورد تا یک در صدهزار می‌باشد. این بیماری طی ۱۵-۵ سال پس از بیماری سرخک به‌طور تدریجی ظاهر می‌شود و با اختلال مغزی پیشرونده، حرکات غیرارادی، سفتی عضلات و کما مشخص می‌گردد. بیماری معمولاً طی ۳-۱ سال بعد از بروز، منجر به مرگ می‌شود. بیماران مبتلا به SSPE در سرم و مایع مغزی - نخاعی تیترهای بالایی از آنتی‌بادی ضدویروس سرخک دارند و در سلول‌های مغزی ویروس‌های ناقص سرخک را دارند. موارد SSPE با استفاده گسترده از واکسن سرخک، کمتر شده است.

ایمنی

ویروس سرخک فقط یک تیپ آنتی‌ژنی دارد (به جدول ۲-۴۰ مراجعه شود). یک بار عفونت با این ویروس باعث ایمنی دائمی می‌گردد. بیشتر حملات ثانویه بیماری نشان می‌دهد که در تشخیص بیماری اشتباهاتی صورت گرفته است.

حضور آنتی‌بادی‌های هومورال نشانه ایمنی است، ایمنی حمایتی در ارتباط با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ پروتئین H می‌باشد. با وجود این در پاکسازی ویروس از بدن و پایداری بیشتر حفاظت در برابر ویروس ایمنی سلولی نیز نقش مهمی دارد، زیرا بیماران مبتلا به نقص در تولید ایمونوگلوبولین بعد از آلودگی با ویروس سرخک از بیماری بهبود یافته و نسبت به عفونت مجدد مقاوم می‌باشند؛ در صورتی که مبتلایان به اختلالات ایمنی سلولی هنگامی که با ویروس سرخک آلوده می شوند پاسخ بسیار ضعیفی نشان می‌دهند. هنوز نقش ایمنی مخاطی در بروز مقاومت نسبت به عفونت مشخص نیست.

پاسخ‌های ایمنی که علیه بیماری سرخک ایجاد می‌شوند در بیماریزایی نقش دارند. در بروز علایم مرحله مقدماتی التهاب موضعی نقش دارد و نقش ایمنی سلولی اختصاصی در ایجاد راش‌های پوستی می‌باشد.

عفونت سرخک موجب مهار ایمنی می‌گردد که اغلب‌روی ایمنی سلولی مؤثر است، اما گرفتاری تمامی اجزاءایمنی مشاهده شده است. این امر موجب عفونت‌های ثانویه جدی شده و ممکن است ماه‌ها بعد از عفونت سرخک‌پایدار بماند.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص بیماری سرخک معمولاً براساس یافته‌های بالینی به سادگی صورت می‌گیرد. در مورد سرخک نامشخص یا تغییر یافته تشخیص آزمایشگاهی ضروری است.

الف) شناسایی آنتی‌ژن و نوکلئیک اسید

در سلول‌های اپی‌تلیال و ترشحات تنفسی و ادرار می‌توان آنتی‌ژن‌های سرخک را مستقیماً شناسایی نمود. در سلول‌های

آلوده آنتی‌بادی‌های ضدنوکلئوپروتئین که فراوان‌ترین پروتئین ویروسی می‌باشند، مفید هستند.

شناسایی RNAی ویروسی با RT-PCR روش حساسی بوده و می‌تواند برای تشخیص در نمونه‌های مختلف مورد استفاده قرار گیرد.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

نمونه‌های مناسب جهت جداسازی ویروس سوآب‌های نازوفارنکس و بافت ملتحمه، نمونه‌های خون، ترشحات تنفسی و ادرار بیماران در مرحله تب‌دار می‌باشند. مناسب‌ترین سلول‌ها جهت جداسازی ویروس سلول‌های کلیه میمون یا انسان، سلول‌های مایع آمنیوتیک انسان و یا سلول‌های ردهٔ لنفوبلاستوئید (B95-a) می‌باشند. ویروس سرخک به آهستگی تکثیر یافته و حدود ۱۰-۷ روز بعد اثرات سیتوپاتیک تیپیک (سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای حاوی ضمائم انکلوزیونی داخل هسته‌ای و داخل سیتوپلاسمی) ایجاد می‌شوند (مراجعه به شکل ۵-۴۰). برای تأیید آنتی‌ژن‌های سرخک در کشت‌های سلولی تلقیح شده می توان از رنگ‌آمیزی آنتی‌بادی فلورسنت ۳-۲ روز بعد از کشت استفاده نمود. با وجود این جداسازی ویروس از نظر تکنیکی مشکل است.

ج) سرولوژی

تأیید سرولوژی بیماری سرخک بستگی به افزایش ۴ برابر تیتر آنتی‌بادی بین سرم‌های مرحله حاد و نقاهت یا اثبات آنتی‌بادی IgM اختصاصی در نمونه سرمی بین هفته‌های اول و دوم بعد از ظهور راش دارد. تست‌های الایزا، HI ، Nt و نوترالیزاسیون جهت اندازه‌گیری مقدار آنتی‌بادی به کار می‌روند؛ با وجود این استفاده از الایزا روش متداول‌تری می‌باشد.

به نظر می‌رسد قطعه‌های خشک شده خون و مایعات دهانی در مواردی که تهیه سرم مشکل است جایگزین مناسبی برای بررسی و تشخیص آنتی‌بادی سرخک باشد.

بخش عمده‌ای از پاسخ ایمنی علیه نوکلئوپروتئین ویروسی ایجاد می‌شود. بیمارانی که به SSPE، مبتلا هستند پاسخ آنتی‌بادی فوق‌العاده بالایی دارند که تیتر آن ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سرم افراد بهبود یافته از سرخک معمولی می‌باشد.

اپیدمیولوژی

خصوصیات اپیدمیولوژیک مهم بیماری سرخک به صورت زیر می‌باشد: این ویروس بسیار مسری است، تنها یک سروتیپ دارد، منبع حیوانی شناخته شده‌ای ندارد، عفونت‌های بدون علامت بالینی نادر هستند و یک بار عفونت ایمنی دائمی ایجاد می‌کند. در بیماری سرخک میزان شیوع و ابتلای سنی، به تراکم جمعیت، عوامل اقتصادی و محیطی و استفاده از واکسن ویروسی زنده مؤثر بستگی دارد.

انتقال بیماری سرخک عمدتاً از طریق مجرای تنفسی و با استنشاق قطرات ترشحی بزرگ آلوده صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد که در انتقال بیماری اشیای آلوده نقش مهمی ایفاء کنند. هنگامی که سرخک در طی حاملگی رخ دهد، ممکن است انتقال از طریق جفت اتفاق بیفتد.

وجود افراد حساس در جامعه برای بقاء ویروس ضروری می‌باشد. برای اینکه بیماری سرخک در جامعه به صورت آندمیک باقی بماند، وجود حداقل ۵۰۰ هزار نفر جمعیت ضروری می‌باشد. ویروس در جوامع کوچکتر ناپدید می‌شود و هنگامی که در جامعه تعداد افراد غیرایمن به میزان مناسب برسند و مجدداً از خارج ویروس وارد جامعه گردد افزایش می‌یابند.

در سراسر جهان بیماری سرخک به صورت آندمیک وجود دارد. این بیماری معمولاً هر ۳-۲ سال به صورت اپیدمی عود می‌کند. ایمنی جمعیت نقش مهمی دارد و هنگامی که تعداد کودکان مستعد در جامعه زیاد می‌گردد، بیماری به طور ناگهانی بروز می‌کند. شدت اپیدمی در جامعه بستگی به تعداد افراد حساس دارد. هنگامی که بیماری سرخک وارد جامعه ایزوله‌ای گردد که بیماری سرخک به صورت آندمیک وجود نداشته است، تمامی گروه‌های سنی به بیماری سرخک کلینیکی مبتلا می‌گردند و میزان بروز بیماری تقریباً ۱۰۰ درصد می‌باشد. ممکن است میزان مرگ و میر به ۲۵ درصد برسد.

بیماری سرخک در کشورهای صنعتی در کودکان سنین ۱۰-۵ سال رخ می‌دهد، اما در کشورهای در حال توسعه اغلب در اطفال کمتر از ۵ سال دیده می‌شود. در کشورهای توسعه یافته در افراد سالم به ندرت موجب مرگ می‌شود. با وجود این در کشورهای در حال توسعه در کودکانی که به سوءتغذیه مبتلا هستند یا مراقبت‌های بهداشتی کافی وجود ندارد، سرخک عامل مهمی در مرگ و میر نوزادان می‌باشد. افرادی که اختلالات ایمونولوژیکی دارند مثل افرادی که دارای عفونت‌های ویروس نقص ایمنی هستند بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرخک شدید یا کشنده می‌باشند. سازمان بهداشت جهانی تخمین می‌زند که در سال ۲۰۰۵، ۴۰-۳۰ میلیون مورد سرخک وجود داشت و سالانه ۵۳۰ هزار مورد مرگ در سراسر جهان رخ می‌دهد. سرخک عامل مرگ و میر بزرگ در میان کودکان زیر ۵ سال می‌باشد و

مرگ و میر آن به طور نامتناسبی در آفریقا و جنوب شرقی آسیا رخ می‌دهد.

سازمان بهداشت جهانی و سازمان یونیسف در سال ۲۰۰۵ برنامه‌ای را برای کاهش میزان مرگ و میر از طریق ایمونیزاسیون فعال و بهبود مراقبت از بیماران ارائه نمودند. بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۸ موارد بیماران سرخک و مرگ و میر ناشی از آن به بیش از ۷۵ درصد کاهش پیدا کرد.

موارد بیماری سرخک در تمام طول سال در آب و هوای معتدل اتفاق می‌افتد و در اواخر زمستان و اوایل بهار اپیدمی‌های ناشی از آن رخ می‌دهد.

از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۱، ۵۴۰ مورد سرخک در ایالت متحده آمریکا گزارش شد که ۶۷ درصد با ورود اشخاص آلوده به ایالت متحده آمریکا مرتبط بود. در یک دورهٔ ۸ ساله (۲۰۰۴-۱۹۹۶)، ۱۱۷ مورد سرخک گزارش شد. علیرغم ماهیت عفونی بالای ویروس، تنها ۴ مورد عفونت منتشر ثانویه شناسایی شدند.

در سال ۲۰۰۰ اعلام شد که سرخک از ایالات متحده ریشه‌کن شده است. به هر حال، موارد ورودی موجب طغیان‌های متعدد، به ویژه در جوامعی که واکسیناسیون ضعیف‌تری داشته‌اند، شده‌اند. به طور معمول، سرخک سالیانه ۵۰ تا ۱۰۰ درگیری ایجاد می‌کند، ولی در سال ۲۰۱۴ بیش از ۶۰۰ مورد ابتلا، توأم با ۲۳ طغیان، گزارش گردید. جهت حذف پایدار انتقال سرخک، میزان پوشش واکسن باید به بیش از ۹۰٪ برسد. از آنجا که اولین دوز واکسن در ماه‌های ۱۵-۱۲ داده می‌شود، کودکان کمتر از ۱ سال در خطر ویژه‌ای از عوارض شدید، در جوامع فاقد پوشش کامل واکسن سرخک، قرار دارند.

درمان، پیشگیری و کنترل

در کشورهای در حال توسعه درمان با ویتامین A میزان ابتلا و مرگ و میر را کاهش داده است. ویروس سرخک در شرایط آزمایشگاهی به مهار توسط ریباویرین حساس است، اما مزایای بالینی آن تأیید نشده است.

یک واکسن کاملاً بی‌خطر و مؤثر از ویروس زنده تخفیف حدت یافته سرخک وجود دارد. از سال ۱۹۶۳ واکسن ویروسی در دسترس بوده است. واکسن سرخک به صورت مونووالان و نیز به صورت ترکیبی با واکسن زنده ضعیف شده سرخجه (MR) و واکسن‌های زنده ضعیف شده سرخجه و اوریون (MMR) موجود است. واکسن‌های سرخک از سویه‌های ادمونستون ویروس سرخک مشتق شده‌اند و عمل حفاظتی در برابر تمامی ویروس‌های سرخک وحشی دارند. با وجود این به دلیل عدم واکسیناسیون برخی از کودکان قبل از سنین مدرسه و ناموفق بودن برخی از موارد واکسیناسیون در کودکان، بیماری سرخک هنوز در جهان ریشه‌کن نشده است. اما از ایالات متحده ریشه‌کن شده است.

در ۵-۲ درصد از دریافت‌کنندگان واکسن واکنش‌های خفیف بالینی مانند تب یا راش رخ می‌دهد. اما این افراد ویروس را به میزان اندکی دفع کرده و در انتقال آن به دیگران نقشی ندارند. در اثر ابتلا به سرخک مهار سیستم ایمنی رخ می‌دهد، اما ناپایدار بوده و از نظر کلینیکی نامشخص می‌باشد. تیترهای آنتی‌بادی نسبت به بعد از عفونت طبیعی تمایل به کاهش بیشتری دارند، اما مطالعات نشان داده است که آنتی‌بادی‌های القایی واکسن به مدت بیش از ۳۳ سال پایدار می‌مانند که نشان می‌دهد احتمالاً ایمنی دائمی است.

توصیه می‌شود که تمامی کودکان، کارگران مراکز بهداشتی و مسافرین بین‌المللی واکسینه گردند. موارد ممنوعیت استفاده از واکسن شامل: حاملگی، آلرژی به تخم‌مرغ یا نئومایسین، نقص ایمنی (به جز اختلال ایمنی ناشی از ایدز)، و تجویز اخیر ایمونوگلوبولین می‌باشد.

از سال ۱۹۷۰ استفاده از واکسن حاوی ویروس سرخک غیرفعال متوقف گردید، زیرا برخی از افراد واکسینه شده حساس شده و هنگامی که با ویروس تیپ وحشی آلوده شدند، سرخک شدیدی را نشان دادند.

قرنطینه، روش مؤثری جهت کنترل بیماری سرخک نمی‌باشد؛ زیرا در مرحله مقدماتی انتقال ویروس صورت می‌گیرد.

Rinderpest

Rinderpest بیماری چهارپایان است و ازجمله بیماری‌های ویرانگر جهانی محسوب می‌شود. این بیماری توسط ویروس rinderpest که مشابه ویروس سرخک می‌باشد ایجاد می‌گردد. پس از شروع تلاش‌های جهانی در سال ۱۹۹۴، در سال ۲۰۱۰ اعلام شد که rinderpest از روی زمین ریشه‌کن شده است.در واقع اولین بیماری حیوانات (و دومین بیماری انسانی‌پس از آبله) در سرتاسر جهان ریشه‌کن شد.گسترش برنامه‌های واکسیناسیون و کنترل طولانی‌مدت چهارپایان و حیات وحش منجر به ریشه‌کن شدن بیماری گردید.

عفونت‌های ویروس نی‌پا و هندرا (Hendra & Nipah virus infections)

دو پارامیکسوویروس زئونوتیک (مشترک بین انسان و دام) بوده که معرف جنس جدیدی از ویروس‌ها هستند. در اواخر دههٔ ۱۹۹۰

در استرالیا اپیدمی‌های بیماری شناسایی شدند (جدول ۲-۴۰). در سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ شیوع آنسفالیت شدید ناشی از پارامیکسوویروس نی‌پا در مالزی گزارش گردید. میزان مرگ و میر از ۲۵۰ مورد بالاتر بود (بیش از ۳۵ درصد) و تعداد کمی از بیمارانی که جان سالم به در بردند به نقایص عصبی پایداری مبتلا شدند. به نظر می‌رسد از طریق انتقال مستقیم ویروس از خوک به انسان این عفونت ایجاد می‌شود. برخی از بیماران (کمتر از ده درصد) ممکن است بعد از چند ماه یا چند سال از عفونی شدن دچار آنسفالیت عفونت ویروس نی‌پا شوند.

ویروس هندرا که یک موربیلی ویروس اسبی است در برخی موارد سبب مرگ اسب‌ها شده است و در استرالیا چند مورد مرگ انسانی ناشی از آن گزارش شده است. در سال ۲۰۰۸ شیوع ویروس اسبی منجر به ۲ مورد انسفالیت Hendra virus شد که یکی از انواع آن کشنده بود. میزان ابتلا به ویروس در کارکنان کلینیک دامپزشکی که در معرض اسب‌های آلوده هستند کمتر از ۱۰٪ است.

میزبان‌های طبیعی ویروس نی‌پا و هندرا خفاش‌های میوه‌خوار می‌باشند. تغییرات اکولوژیک از جمله استفاده‌از خاک و دامداری احتمالاً در ظهور این دو بیماری عفونی‌مؤثر بوده‌اند.

هر دو ویروس به دلیل میزان مرگ و میر بالا، طیف وسیع میزبانی و توانایی انتقال گونه‌ای با بهداشت و سلامت عمومی در ارتباط می‌باشند و به عنوان پاتوژن‌های Biosafety level 4 طبقه‌بندی می‌شوند. واکسن یا درمان اثبات شده‌ای دردسترس نمی‌باشد.

عفونت‌های ویروس سرخجه (سرخک آلمانی)

بیماری سرخجه (سرخک آلمانی یا سرخک سه روزه) بیماری تب‌دار حادی است که ویژگی بالینی آن راش‌های پوستی و لنفادنوپاتی پشت لالهٔ گوش و پشت سر می‌باشد و کودکان و نوجوانان را مبتلا می‌سازد. در بین بیماری‌های ویروسی ایجاد کننده راش سرخجه خفیف‌ترین بثورات جلدی را ایجاد می‌کند. با وجود این، در اوایل بارداری عفونت با این ویروس به نقایص و ناهنجاری‌های مادرزادی و عقب‌ماندگی ذهنی منجر می‌شود. عوارض بیماری سرخجه در دورهٔ جنینی به نام سندرم سرخجه مادرزادی نامیده می‌شود.

طبقه‌بندی

ویروس سرخجه عضوی از خانواده توگاویریده و تنها عضو جنس رابی‌ویروس (Rubivirus) می‌باشد. اگرچه خصوصیات مورفولوژیکی و فیزیکوشیمیایی آن مشابه توگاویروس می‌باشد، اما توسط بندپایان منتقل نمی‌شود. در فصل ۳۸ ساختمان و نحوهٔ تکثیر توگاویروس شرح داده شده است.

تنوع قابل توجهی بین ایزوله‌های ویروس روبلا وجود دارد. این ایزوله‌ها امروزه به دو گروه Clades و nine تقسیم‌بندی می‌شوند.

برای شفافیت موضوع، سرخجه بعد از تولد و عفونت‌های سرخجه مادرزادی به طور جداگانه شرح داده شده‌اند.

سرخجه بعد از تولد

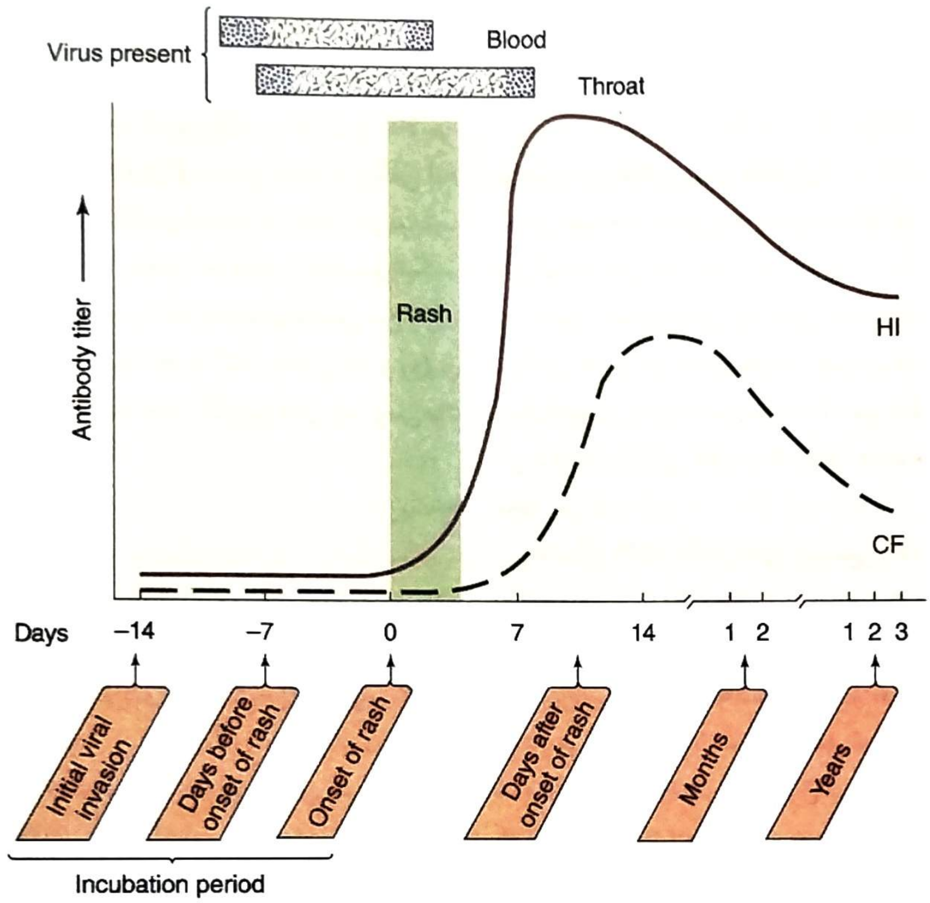
بیماریزایی و آسیب‌شناسی

در نوزادان، کودکان و بالغین عفونت ویروس سرخجه از طریق مخاط مجاری تنفسی فوقانی شروع می‌شود. سرخجه دارای دوره کمون حدود ۱۲ روز یا بیشتر است. در مجاری تنفسی احتمالاً ویروس به طور اولیه تکثیر می‌یابد و متعاقب آن ویروس در غده‌های لنفاوی گردنی تکثیر می‌یابد. بعد از ۹-۷ روز، ویرمی ظاهر می‌شود و تا زمان ظهور آنتی‌بادی (روز ۱۵-۱۳) ادامه می‌یابد. تولید آنتی‌بادی همزمان با بروز راش‌های پوستی می‌باشد که نشان می‌دهد ظهور بثورات پوستی اساس ایمونولوژیکی دارند. بعد از بروز راش، فقط در نازوفارنکس می‌توان ویروس را شناسایی نمود که ممکن است به مدت چند هفته در این محل باقی بماند (شکل ۹-۴۰). حدود ۵۰-۲۰ درصد موارد عفونت اولیه، بدون علامت بالینی می‌باشند.

یافته‌های بالینی

بروز بیماری سرخجه معمولاً همزمان با بی‌قراری، تب خفیف و راش مشابه سرخک می‌باشد. راش‌ها ابتدا در صورت ظاهر شده و سپس به سراسر بدن و اندام‌ها گسترش می‌یابند و به ندرت بیش از ۳ روز باقی می‌مانند. در بیماری سرخجه بثورات پوستی پاتوگنومونیک نمی‌باشند. تشخیص این بیماری براساس علایم بالینی (بجز در موارد اپیدمی) مشکل است، زیرا بثورات پوستی سرخجه مشابه راش‌های ایجاد شده توسط ویروس‌های دیگر (مانند انتروویروس‌ها) می‌باشد.

در زنان درد مفاصل و التهاب موقتی مفاصل شایع می‌باشد. با وجود برخی شباهت‌ها، آرتریت سرخجه در بروز آرتریت روماتوئید نقشی ندارد. گاهی عوارض نادر بیماری سرخجه شامل



شکل ۹-۴۰. سیر طبیعی عفونت اولیه سرخجه: تولید ویروس و پاسخ آنتی‌بادی. CF، ثبوت کمپلمان؛ HI، مهار هماگلوتیناسیون.

پورپورا ناشی از کاهش تعداد پلاکت‌ها و آنسفالیت‌مشاهده می‌شود. ویروس می‌تواند به ندرت در مکانی درون چشم که از نظر ایمونولوژیک دارای مزیت است و در افراد دچار ضعف ایمنی باقی بماند.

ایمنی

همزمان با ناپدید شدن راش‌ها، در سرم بیماران آنتی‌بادی‌های ضد ویروس سرخجه ظاهر شده و به سرعت در مدت ۳-۱ هفته بعد تیتر آنها افزایش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های اولیه (IgM) ۶ هفته بعد از بیماری ناپدید می‌شوند. بنابراین حضور آنتی‌بادی‌های IgM موجود در سرم بیمار، دو هفته بعد از ظهور بثورات پوستی نشانه عفونت اخیر سرخجه است؛ آنتی‌بادی‌های IgG تا پایان عمر پایدار می‌مانند.

یک بار ابتلا به بیماری سرخجه ایمنی دائمی ایجاد می‌کند، زیرا ویروس تنها یک تیپ آنتی‌ژنی دارد. سابقهٔ ابتلا به بیماری سرخجه، به دلیل غیراختصاصی بودن راش‌های پوستی، نشانهٔ قابل اعتمادی برای ایمنی نمی‌باشد. مادران ایمن شده، آنتی‌بادی‌های ضد سرخجه را به نوزاد منتقل می‌کنند که موجب حفاظت نوزاد به مدت ۶-۴ ماه علیه بیماری سرخجه می‌گردد.

تشخیص آزمایشگاهی

تشخیص بالینی بیماری سرخجه قابل اعتماد نیست، زیرا چندین عفونت ویروسی علایمی شبیه سرخجه ایجاد می‌کنند. با وجود این، به کمک تست‌های اختصاصی آزمایشگاهی (جداسازی ویروس، تشخیص RNA ویروس، یا دلایلی مبتنی بر تغییرات سرولوژیک) می‌توان به وجود عفونت پی برد.

الف) تشخیص اسید نوکلئیک

RT-PCR می‌تواند برای تشخیص اسید نوکلئیک ویروس سرخچه در نمونه‌های بالینی و یا در کشت‌های سلولی مورد استفاده قرار گیرد. تایپینگ مولکولی نیز برای بررسی زیرتیپ‌ها و ژنوتیپ‌های ویروس استفاده شده و در بررسی‌های اپیدمیولوژیک مفید است. سواپ‌های گلو مناسب‌ترین نمونه برای تایپینگ مولکولی است.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

بهترین نمونه‌ها جهت جداسازی ویروس شامل سواب‌های حلق یا نازوفارنکس تهیه شده حدود ۶ روز قبل و بعد ازبروز علایم بیماری می‌باشند. جهت جداسازی ویروس انواع مختلفی از کشت‌های سلولی میمون یا خرگوش استفاده می‌شوند. در بیشتر این محیط‌های کشت سلولی ویروس سرخجه اثر سیتوپاتیک جزیی و مبهمی ایجاد می‌کند. با تست ایمونوفلورسانس می‌توان ۴-۳ روز بعد از تلقیح ویروس به محیط کشت سلولی که بر روی ویال‌های صفحه‌ای کشت داده شدند، آنتی‌ژن‌های ویروسی را شناسایی نمود.

ج) سرولوژی

تست HI تست استانداردی برای شناسایی ویروس سرخجه می‌باشد. با وجود این، باید مهارکننده‌های غیراختصاصی قبل از انجام تست از سرم حذف شوند و با این آزمون می‌توان IgM اختصاصی را شناسایی نمود.

شناسایی IgG نشانهٔ ایمنی است، زیرا ویروس سرخجه تنها یک سروتیپ دارد. افزایش تیتر آنتی‌بادی در دو نمونهٔ سرمی که حداقل به فاصله ۱۰ روز گرفته شده است یا شناسایی آنتی‌بادی IgM اختصاصی ضد ویروس سرخجه در یک نمونه سرم جهت تأیید عفونت اخیر لازم است که این امر در زنان باردار حائز اهمیت است.

اپیدمیولوژی

ویروس سرخجه در سراسر جهان وجود دارد. این عفونت در سراسر سال اتفاق می‌افتد، اما حداکثر شیوع آن در فصل بهار دیده می‌شود. هر ۱۰-۶ سال اپیدمی‌ها اتفاق می‌افتد و هر ۲۵-۲۰ سال به صورت پاندمی بروز می‌کند. این ویروس از طریق ترشحات تنفسی منتقل می‌شود، اما به دلایل نامشخص، بیماری سرخجه مانند بیماری سرخک خیلی مسری نمی‌باشد.

گسترش جهانی اپیدمی سرخجه در ۱۹۶۵-۱۹۶۲ رخ داد. بیش از ۱۲ میلیون مورد در ایالات متحده آمریکا وجود داشت که باعث ۲۰۰۰ مورد آنسفالیت، ۱۱ هزار مورد مرگ جنین، ۲۰۰۰ مورد مرگ نوزادان و ۲۰ هزار مورد کودکان متولد شده با سندرم سرخجه مادرزادی گردید. تأثیرات اقتصادی این اپیدمی در ایالت متحده آمریکا را حدود ۱/۵ بیلیون دلار تخمین می‌زنند. استفاده از واکسن سرخجه موجب ریشه‌کنی اپیدمی این بیماری در سال ۲۰۰۵ در آمریکا شده است. برنامه‌های ریشه‌کنی همچنین برای ریشه‌کنی ویروس سرخجه و سندرم مادرزادی سرخجه از امریکای مرکزی و جنوبی تدوین شده است.

درمان، پیشگیری و کنترل

بیماری سرخجه بیماری خفیف و خودمحدود شونده است و به هیچ گونه درمان اختصاصی نیاز ندارد.

اثبات آزمایشگاهی ویروس سرخجه در ۴-۳ ماه اول بارداری، تقریباً همیشه با عفونت جنینی همراه است. تزریق ایمونوگلوبولین به مادر، موجب حفاظ جنین علیه عفونت سرخجه نمی‌گردد، زیرا ایمنی کافی و به موقع جهت جلوگیری از ویرمی ایجاد نمی‌کند.

از سال ۱۹۶۹ واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف شده در دسترس می‌باشند. این واکسن‌ها به صورت تنها یا به صورت ترکیبی با واکسن‌های اوریون و سرخک در دسترس می‌باشند. در بدن ویروس موجود در واکسن تکثیر و به مقدار کمی به محیط منتشر می‌گردد، اما بر اثر تماس منتقل نمی‌شود. کودکان واکسینه شده برای مادران حساس و باردار تهدیدی نمی‌باشند. اما کودکانی که ایمونیزه نشدند ممکن است به عفونت با ویروس تیپ وحشی مبتلا گردند و ویروس را به افراد حساس خانواده منتقل نمایند.در حداقل ۹۵ درصد از دریافت‌کنندگان، واکسن سرخجه ایمنی دائمی ایجاد می‌کند.

واکسن سرخجه ایمن و بی‌خطر بوده و در کودکان اثرات جانبی کمی ایجاد می‌کند. در بزرگسالان تنها عارضه جانبی قابل توجه واکسن، درد مفاصل و آرتریت گذرا در حدود $\frac{1}{4}$ از زنان واکسینه شده می‌باشد.

در ایالت متحده آمریکا انجام واکسیناسیون موجب کاهش شیوع سرخجه از حدود ۷۰ هزار مورد در سال ۱۹۶۹ به کمتر از ۱۰ مورد در سال ۲۰۰۴ گردیده است. این موارد به طور بارزی در میان اشخاصی که خارج از ایالت متحده متولد شده‌اند، اتفاق افتاد. ویروس از ایالات متحده ریشه‌کن شده بود. مطالعات Cost-benefit در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته نشان می‌دهد که مزایای واکسیناسیون سرخجه نسبت به هزینه‌های صرف شده بیشتر می‌باشد و مقرون به صرفه است.

سندرم سرخجه مادرزادی

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

در هنگام بارداری ویرمی مادرزادی مرتبط با عفونت سرخجه ممکن است به عفونت جفت و جنین منجر گردد. تنها تعداد

محدودی از سلول‌های جنین به ویروس آلوده می‌شوند، با وجود این سلول‌ها را از بین نمی‌برد؛ اما موجب کاهش تکثیر سلول‌های آلوده می‌گردد و تعداد سلول‌ها در هنگام تولد از حالت طبیعی کمتر می‌باشد. عفونت ممکن است منجر به غیرطبیعی و هیپوپلاستیک شدن عضو گردد و در نوزادان به صورت اختلالات ساختمانی تظاهر نماید.

زمان عفونت جنینی وسعت اثرات تراتوژنیک عفونت را تعیین می‌کند. اگر عفونت جنینی با ویروس زودتر رخ دهد، میزان آسیب وارده به جنین نیز بیشتر خواهد بود. در طی سه ماههٔ نخست بارداری عفونت در تقریباً ۸۵ درصد نوزادان ناهنجاری ایجاد می‌کند؛ در حالی که در تقریباً ۱۶ درصد نوزادانی که در سه ماههٔ دوم بارداری مبتلا می‌شوند، اختلالات قابل ملاحظه‌ای مشاهده می‌شود. اگر پس از هفتهٔ بیستم بارداری عفونت مادرزادی رخ دهد، نقایص جنینی شایع نمی‌باشند.

عفونت‌های مادری مخفی و بدون علامت بالینی نیز قادر به ایجاد این ناهنجاری‌ها می‌باشند. عفونت سرخجه مادرزادی ممکن است منجر به مرگ جنین و یا سقط خود به خودی جنین گردد.

عفونت داخل رحمی با ویروس سرخجه در نوزاد عفونت مزمن پایدار ایجاد می‌کند. ویروس در ترشحات حلق، اعضاء مختلف، مایع مغزی - نخاعی، ادرار و سواب‌های مقعد در زمان تولد و به سهولت قابل شناسایی است. ممکن است به مدت ۱۸-۱۲ ماه بعد از تولد دفع ویروس ادامه یابد، اما با افزایش سن، میزان آن به تدریج کاهش می‌یابد.

یافته‌های بالینی

از اندام‌ها و سلول‌های مختلف نوزادانی که در رحم آلوده شده‌اند، ویروس سرخجه جدا شده است و انواع مختلفی از سلول‌ها آسیب می‌بینند.

تظاهرات بالینی سندرم سرخجه مادرزادی شامل: ۱) اثرات ناپایدار در نوزاد ۲) تظاهرات پایدار که ممکن است در هنگام تولد ظاهر شده یا در طی سال اول زندگی شناسایی گردد ۳)ناهنجاری‌های تکاملی که در طی بچگی و بزرگسالی ظاهر شده و پیشرفت می‌نمایند.

در سندرم سرخجه مادرزادی نقایص سه‌گانه کلاسیک شامل بیماری‌های قلبی مادرزادی، کاتاراکت (آب مروارید) و کری می‌باشد. علایم در نوزادان ممکن است به صورت تأخیر در رشد و کاهش وزن در هنگام تولد، بزرگی کبد و طحال، پورپورای ناشی از کاهش پلاکت‌ها، کم‌خونی، التهاب استخوان و مننگوآنسفالیت دیده شود.

سیستم عصبی مرکزی نوزادان به طور وسیعی درگیر می‌شود. شایع‌ترین تظاهرات سرخجه مادرزادی، عقب‌ماندگی ذهنی خفیف تا خیلی شدید می‌باشد. در کودکان قبل از سنین مدرسه مشکلاتی از نظر اختلال در تعادل بدن و مهارت‌های حرکتی مشاهده می‌شود که ممکن است نیاز به بستری‌شدن داشته باشند.

پان‌آنسفالیت پیش‌رونده ناشی از سرخجه، عارضه نادری است که در بچه‌های مبتلا به سرخجه مادرزادی در دههٔ دوم زندگی دیده می‌شود، در این بیماری تخریب شدید عصبی رخ داده که به طور اجتناب‌ناپذیری منجر به مرگ می‌گردد.

ایمنی

در حالت طبیعی آنتی‌بادی علیه سرخجه مادرزادی به شکل IgG به نوزاد منتقل می‌شود و به تدریج در طی ۶ ماه پس از تولد از بین می‌روند. در سرخجه مادرزادی شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM ارزش تشخیصی دارد. آنتی‌بادی‌های IgM قادر به عبور از جفت نمی‌باشند، بنابراین وجود آنها، نشانهٔ آن است که این آنتی‌بادی‌ها توسط نوزاد در رحم تولید شده‌اند. کودکان مبتلا به سندرم سرخجه مادرزادی معمولاً به اختلالات ایمنی سلولی ضدویروسی مبتلا می‌گردند.

درمان، پیشگیری و کنترل

برای سرخجه مادرزادی هیچ درمان اختصاصی وجود ندارد. برای ریشه‌کنی بیماری سرخجه و سندرم سرخجه مادرزادی لازم است کلیه زنان در سنین باروری و تمامی کودکان در سنین مدرسه واکسینه گردند.

خلاصه فصل

- پارامیکسوویروس‌ها خانواده بزرگی هستند. ۶ جنس حاوی پاتوژن‌های انسانی است. این پاتوژن‌ها عبارتند از: ویروس‌های پاراآنفولانزا، ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی و متاپنوموویروس انسانی (بیماری‌های تنفسی)، ویروس سرخک، ویروس اوریون و عفونت‌های ویروس نی‌پا و هندرا (انسفالیت مشترک بین انسان و دام).
- پارامیکسوویروس‌ها دارای پوشش بوده و ژنوم آنها RNA قطعه قطعه نشده و پلاریته منفی است. همه پارامیکسوویروس‌ها از نظر آنتی‌ژنیکی ثابت می‌باشند.
- پارامیکسوویروس‌ها از طریق تماس یا قطرات تنفسی بزرگ انتقال می‌یابند و عفونت از دستگاه تنفسی آغاز می‌گردد.

- چرخه همانندسازی کامل پارامیکسوویروس‌ها در سیتوپلاسم سلول انجام می‌شود.
- ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی مهم‌ترین عامل ایجاد بیماری در دستگاه تنفسی در نوزادان و کودکان می‌باشد. غالباً برونشیت وخیم یا پنومونی در نوزادان در ۶ هفتگی تا ۶ماهگی ایجاد می‌شود. بالغین نیز نسبت به این ویروس حساس می‌باشند.
- متاپنومووویروس‌های انسانی جدیداً به عنوان پاتوژن‌های تنفسی کودکان، افراد دارای نقص سیستم ایمنی و بالغین شناخته شده‌اند. بیماری ایجاد شده توسط آن مشابه بیمای ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی است.
- ویروس‌های پاراآنفولانزا عامل ایجاد بیماری در تمام‌سنین می‌باشند. بیماری‌های وخیم‌تر در نوزادان و کودکان ایجاد می‌شود.
- شناسایی RNA ویروسی یا آنتی‌ژن‌های ویروسی در تشخیص عفونت‌های ویروس تنفسی، روش‌هایی هستند که ترجیح داده می‌شوند.
- استفاده از ریباویرین (Ribavirin) در درمان بیماری سن‌سی‌شیال تنفسی در نوزادان به اثبات رسیده است.
- ایجاد عفونت‌های مجدد با ویروس‌های تنفسی شایع‌است.
- اوریون بیماری سیستمیک است و تقریباً نیمی از عفونت‌ها موجب تورم غدد بزاقی می‌گردند. بسیاری از عفونت‌ها فاقد علائم هستند.
- سرخک (روبئولا) عفونت‌زایی بالایی دارد. مشخصهٔ عفونت منتشر ایجاد راش است. عوارض جدی بیماری که می‌تواند ایجاد شود عبارتست از: پنومونی و انسفالیت، عفونت‌های فاقد علائم بالینی نادر هستند.
- سروتیپ واحدی از ویروس سرخک و اوریون وجود دارد. عفونت با نوع به خصوص از ویروس موجب ایجاد ایمنی مادام‌العمر به آن ویروس می‌گردد.
- واکسنی برای ویروس پاراآنفولانزا ویروس سن‌سی‌شیال تنفسی و متاپنومووویروس‌های انسانی ولی واکسن‌های مؤثری برای اوریون و سرخک وجود دارد.
- ویروس‌های نی‌پا و هندرا پارامیکسوویروس‌های حیوانات بوده و قادر به عفونی کردن انسان‌ها می‌باشند. این ویروس‌ها انسفالیت با میزان مرگ و میر بالا را ایجاد می‌کنند و درمانی برای آنها وجود ندارد.
- روبلا (سرخک آلمانی) به عنوان توگاویروس طبقه‌بندی می‌گردد ولی توسط جوندگان انتقال نمی‌یابد و بثورات جلدی شایعی که توسط آن ایجاد می‌گردد خفیف‌تراست.
- عفونت با روبلا طی اوایل حاملگی می‌تواند منجر به آسیب جدی به جنین و سقط جنین گردد. کودکانی که به صورت مادرزادی به روبلا آلوده می‌شوند ممکن است انواع مشکلات فیزیکی و ناهنجاری‌های توسعه‌یابنده را داشته باشند.
- واکسن روبلا موجود است. می‌توان با واکسیناسیون کودکان از عفونت مادرزادی پیشگیری کرد. در نتیجه زنان در سنین باروری ایمن هستند.

سؤالات مروری

۱ - پسر بچه ۴ ساله‌ای به بیماری حاد تب‌دار مبتلا می‌گردد. متخصص اطفال بیماری اوریون را تشخیص می‌دهد. کدام یک از اعضاء بیشترین علایم اوریون را نشان می‌دهد؟

(A) ریه‌ها
(B) تخمدان
(C) غدد پاروتید
(D) پوست
(E) بیضه‌ها

۲ - پارامیکسوویروس‌ها مهم‌ترین عوامل عفونت‌های تنفسی اطفال و کودکان خردسال می‌باشند. در کدام گزینه زیر ویژگی پارامیکسوویروس‌ها ذکر شده است؟

(A) ژنوم آنها حاوی RNA پلاریته – منفی می‌باشد.
(B) پوشش حاوی گلیکوپروتئین با فعالیت ادغام می‌باشد.
(C) پارامیکسوویروس‌ها متحمل نوترتیبی ژنتیکی نمی‌گردند.
(D) چرخهٔ تکثیر در سیتوپلاسم سلول‌های‌حساس رخ می‌دهد.
(E) ژنوم قطعه قطعه است.

۳ - کودک ۲ ماهه‌ای به بیماری تنفسی مبتلا می‌گردد و متخصص اطفال برونشیولیت تشخیص می‌دهد. علت احتمالی بیماری کدام است؟

(A) ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۴
(B) ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی
(C) ویروس آنفلوانزا
(D) آدنوویروس تیپ ۷
(E) ویروس سرخک

۴ - پارامیکسوویروس‌های متعددی موجب پنومونی در اطفال یا کودکان می‌گردند. برای کدام یک از پارامیکسوویروس‌های زیر واکسن موثری جهت پیشگیری وجود دارد؟

(A) ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۱
(B) ویروس سرخک
(C) ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی
(D) ویروس اوریون
(E) متاپنومووویروس

۵ - خانم ۲۷ ساله‌ای که در ماه دوم بارداری است دچار تب، بی‌قراری و درد مفاصل می‌گردد. لکه‌های کوچک ماکولوپاپولار در صورت، تنه و اندام‌های او ظاهر می‌گردد. سرخجه تشخیص داده می‌شود و این نگرانی وجود دارد که شاید جنین به عفونت و سندرم سرخجه مادرزادی مبتلا گردد. کدام یک از گزینه‌های زیر در خصوص این سندرم صحیح می‌باشد؟

(A) با واکسیناسیون کودکان مدرسه‌ای می‌توان از بیماری پیشگیری نمود.

(B) ناهنجاری‌های مادرزادی هنگامی اتفاق می‌افتند که خانم حامله‌ای که ایمونیزه نیست در هر دوره‌ای از حاملگی به عفونت مبتلا گردد.

(C) عارضهٔ شایع سندرم سرخجه مادرزادی، کری می‌باشد.

(D) تنها سویه‌های نادری از ویروس سرخجه، تراتوژنیک می‌باشند.

(E) هیچ کدام

۶ - کودک ۵ ساله‌ای به تب خفیف، آبریزش بینی، التهاب ملتحمه چشم و لکه‌های کوپلیک مبتلا می‌گردند. پزشک چه تصمیمی می‌تواند اتخاذ کند؟

(A) احتمالاً واکسیناسیون کودک با واکسن MMR موفق نبوده است.

(B) مادر باردار با خطر عفونت مواجه می‌باشد و ممکن است نوزادی که از او متولد می‌گردد به ناهنجاری‌های مادرزادی مثل عقب‌ماندگی ذهنی مبتلا گردد.

(C) لکه‌های پوستی به زودی در صورت کودک ظاهر شده و ۳-۲ روز پایدار می‌ماند.

(D) به منظور کاهش بروز آنسفالیت حاد بلافاصله درمان کودک با داروی ضد ویروس ریباویرین آغاز شود.

۷ - ویروس‌های پاراآنفلوانزا همه جایی بوده و در تمامی سنین بیماری تنفسی ایجاد می‌کنند. عفونت‌های مجدد ویروس‌های پاراآنفلوانزا شایع می‌باشند؛ زیرا؟

(A) تیپ‌های آنتی‌ژنی زیادی در ویروس‌های آنفلوانزا وجودداشته و تماس با سویه‌های جدید به عفونت‌های جدیدی منجر می‌گردد.

(B) عفونت‌های دستگاه تنفسی باعث تحریک پاسخ ایمنی سیستمیک نمی‌گردند.

(C) تکثیر ویروس محدود بوده و باعث تحریک تولید آنتی‌بادی نمی‌گردد.

(D) در بینی آنتی‌بادی IgA ترشحی نیمه عمر کوتاهی داشته و چند ماه بعد از عفونت از بین می‌رود.

۸ - پسر ۲۰ ساله‌ای دچار بیماری با علایم تب، تحریک‌پذیری، ورم ملتحمه و لکه‌های قرمز آجری رنگ می‌گردد. لکه‌های مزبور ابتدا در صورت ظاهر شده و سپس به سمت بالا و پایین بدن گسترش می‌یابد. او در سن ۹ سالگی دچار تخریب عمومی اعصاب شده بود. تشخیص SSPE می‌باشد کدام یک از توضیحات زیر در خصوص عارضهٔ SSPE می‌باشد؟

(A) در سلول‌های مغزی ویروس ناقص واریسلا - زوستر وجود دارد.

(B) در مایع مغزی - نخاعی تیترهای بالای آنتی‌بادی سرخک مشاهده می‌شوند.

(C) از زمان معرفی واکسن MMR میزان بروز بیماری رو به‌افزایش می‌باشد.

(D) در عملکردهای مغزی زوال پیشروندهٔ و سریع رخ می‌دهد.

(E) این بیماری عارضه نادر و دیررس عفونت سرخجه است.

۹ - در کدام یک از پارامیکسوویروس‌های زیر گلیکوپروتئین سطحی HN فاقد فعالیت هماگلوتینینی است؟

(A) ویروس سرخک

(B) ویروس اوریون

(C) ویروس پاراآنفلوانزا تیپ ۱

(D) ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی

(E) ویروس سرخجه

۱۰ - دختر ۳ ساله‌ای به عفونت ویروسی حاد تنفسی مبتلا می‌گردد و نیاز به بستری شدن دارد. درمان با ریباویرین مورد توجه قرار می‌گیرد. در درمان کدام یک از حالت‌های زیر ریباویرین مورد تأیید می‌باشد؟

(A) بیماری دستگاه تنفسی تحتانی به دلیل ویروس RSV در اطفال

(B) سندرم سرخجه مادرزادی

(C) مننژیت آسپتیک ناشی از عفونت اوریون

(D) پنومونی ناشی از ویروس سرخک در بالغین

(E) آنسفالیت مرتبط با ویروس نی‌پا (Nipah)

(F) تمام موارد فوق

۱۱ - تمام جملات زیر در مورد واکسن سرخک صحیح است <u>بجز</u>:

(A) واکسن حاوی ویروس زنده ضعیف شده است.

(B) واکسن سرخک نباید همزمان با واکسن اوریون دریافت شود. به این دلیل که سیستم ایمنی قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن‌های هر دو ویروس به‌طور همزمان نمی‌باشد.

(C) تنها ۱ سروتیپ از ویروس در واکسن سرخک وجود دارد.

(D) واکسن نباید تا قبل از ۱۵ ماهگی داده شود به این دلیل که آنتی‌بادی‌های مادری می‌توانند از پاسخ ایمنی پیشگیری نمایند.

۱۲ - تمام جملات زیر در مورد روبلا صحیح است بجز:

(A) اساساً ناهنجاری‌های مادرزادی زمانی ایجاد می‌شود که زنان باردار در طی سه ماهه اول حاملگی آلوده گردند.

(B) زنانی که بیان می‌دارند هرگز به روبلا مبتلا نشده‌اند نیز ممکن است آنتی‌بادی خنثی‌کننده در سرمشان داشته باشند.

(C) در یک کودک ۶ ساله روبلا به صورت بیماری خفیف و خودمحدودشونده با عوارض اندک وجود دارد.

(D) آسیکلوویر در درمان سندرم مادرزادی روبلا مؤثر است.

۱۳ - تمام جملات زیر در مورد واکسن روبلا صحیح است بجز:

(A) واکسن از بروز عفونت مجدد جلوگیری می‌نماید در نتیجه انتشار ویروس بیماری‌زا را محدود می‌کند.

(B) ویروس روبلای کشته شده به عنوان ایمونوژن واکسن مطرح است.

(C) واکسن حاوی آنتی‌بادی‌هایی است که از طریق خنثی کردن ویروس از انتشار آن در طی دورهٔ ویرمی جلوگیری می‌نماید.

(D) از زمان ظهور واکسن میزان شیوع روبلای کودکان و سندرم روبلای مادرزادی به‌طور چشمگیری کاهش یافته است.

۱۴ - تمام جملات زیر در مورد اوریون صحیح است بجز:

(A) ویروس اوریون یک پارامیکسوویروس است و بنابراین ژنوم آن به صورت RNA تک رشته‌ای است.

(B) مننژیت یک عارضهٔ شاخص اوریون است.

(C) ایجاد اورکیت اوریونی در کودکان قبل از دوران بلوغ اغلب موجب عقیم شدن می‌گردد.

(D) در طی بیماری اوریون، ویروس از طریق خون (ویرمی)به اندام‌های داخلی بدن انتشار می‌یابد.

۱۵ - تمام جملات زیر در مورد پان انسفالیت اسکلروزیس تحت حاد صحیح است بجز:

(A) سرکوب سیستم ایمنی فاکتور مستعدکننده‌ای برای ایجاد بیماری است.

(B) تجمع نوکلئوکپسیدهای هلیکال (مارپیچی) در سلول‌های آلوده دیده می‌شود.

(C) تیتر بالایی از آنتی‌بادی سرخک در مایع نخاعی یافت می‌گردد.

(D) اندک اندک زوال پیش‌رونده عملکرد مغزی ایجاد می‌گردد.

۱۶ - کدامیک از موارد زیر بهترین علامت در تشخیص قطعی بیماری اوریون است؟

(A) نتیجه مثبت تست پوستی

(B) افزایش ۴ برابری تیتر آنتی‌بادی در برابر آنتی‌ژن اوریون

(C) سابقه قرار داشتن در معرض کودکی که به اوریون مبتلا بوده است.

(D) ایجاد اورکیت در مردان جوان و بالغ

۱۷ - کدامیک از جملات زیر در مورد اوریون صحیح است؟

(A) گرچه غدد بزاقی قابل رویت‌ترین مناطق عفونت هستندولی بیضه‌ها، تخمدان‌ها و پانکراس نیز می‌توانند درگیرشوند.

(B) به این علت که واکسنی برای اوریون وجود ندارد ایمنی‌زایی منفعل تنها وسیلهٔ جلوگیری از بیماری است.

(C) تشخیص اوریون براساس مطالعات کلینیکی‌صورت می‌گیرد به این دلیل که ویروس و کشت سلولی قادربه رشد نمی‌باشند و تست‌های سرولوژیکی صحیح‌نمی‌باشند.

(D) اوریون برای دومین بار می‌تواند ایجاد شود به این دلیل که دو سروتیپ از ویروس وجود دارد و حفاظت در برابر اوریون خاص هر تیپ می‌باشد.

۱۸ - کدامیک از جملات زیر مهم‌ترین افتراق سرخک از سرخچه است؟

(A) وجود نقاط Koplike بر اثر ویروس سرخک

(B) سرخک موجب ایجاد نواقص مادرزادی می‌گردد.

(C) سرخک بیماری خفیفی را ایجاد می‌نماید.

(D) انسان تنها میزبان طبیعی ویروس سرخک است.

(E) برای پیشگیری از بیماری سرخک، واکسن زندهٔ ضعیف شده ویروس موجود است.

پاسخ‌ها

۱ - C	۲ - E	۳ - B	۴ - B	۵ - C
۶ - A	۷ - D	۸ - B	۹ - D	۱۰ - A
۱۱ - B	۱۲ - D	۱۳ - B	۱۴ - C	۱۵ - A
۱۶ - B	۱۷ - A	۱۸ - A		

فصل

۴۱

کوروناویروس‌ها

کوروناویروس‌ها، ویروس‌های بزرگ، پوشش‌دار حاوی RNA می‌باشند. کوروناویروس‌های انسانی موجب سرماخوردگی معمولی می‌شود. ممکن است موجب ایجاد عفونت‌های دستگاه تنفسی تحتانی گردند و در گاستروآنتریت اطفال نقش دارند. کوروناویروس‌های جدیدی به عنوان عامل سندرم تنفسی بسیار شدید (SARS) و سندرم تنفسی خاور میانه (MERS) تعیین هویت شده‌اند. در حیوانات اهلی کوروناویروس‌های حیوانی باعث بروز بیماری می‌گردندکه از نظر اقتصادی مهم می‌باشند و در حیوانات پست‌ترنیز موجب عفونت‌های پایدار می‌گردند. کشت کوروناویروس‌ها دشوار می‌باشد و به همین دلیل خصوصیات آنها به خوبی شناخته نشده است.

خصوصیات کوروناویروس

در جدول ۱-۴۱ خصوصیات مهم کوروناویروس‌ها ذکرشده است.

جدول ۱-۴۱. خصوصیات مهم کوروناویروس‌ها

ویریون: کروی شکل به قطر ۱۶۰-۱۲۰ نانومتر، نوکلئوکپسید مارپیچی

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای خطی، بدون قطعه، پلاریته - مثبت، اندازهٔ ۳۲-۲۷ کیلوباز، پلی‌آدنیله شده، عفونی

پروتئین‌ها: دو گلیکوپروتئین و یک فسفوپروتئین، برخی ویروس‌ها حاوی گلیکوپروتئین سوم (هماگلوتینین استراز) نیز می‌باشند.

پوشش: حاوی برآمدگی‌های بزرگ، با فاصله زیاد از یکدیگر، گرزمانند یا شبیه گلبرگ.

تکثیر: سیتوپلاسمی، ذرات با جوانه‌زدن به درون شبکه آندوپلاسمیک و اجسام گلژی کامل می‌شوند.

ویژگی‌های بارز:

عامل سرماخوردگی، سندرم تنفسی حاد (SARS)، و سندرم تنفسی خاور میانه (MERS) است.

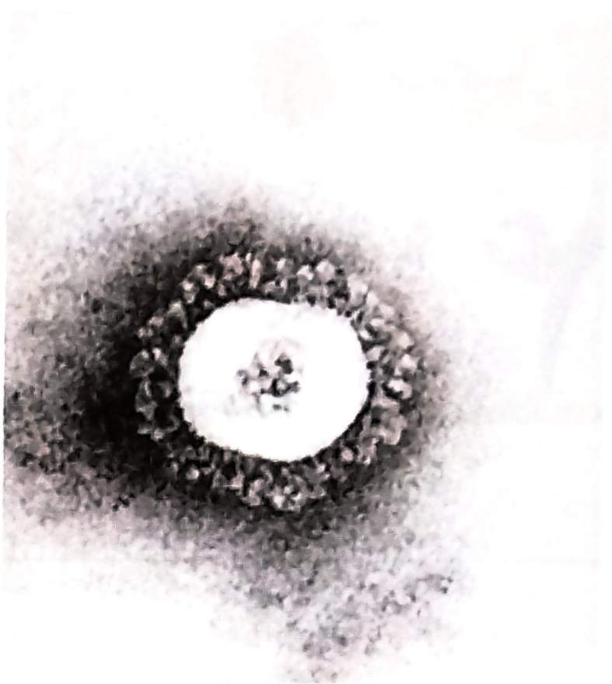
به میزان زیادی دچار نوترکیبی می‌شوند.

رشد آنها در کشت‌های سلولی مشکل است.

ساختمان و ترکیب

کوروناویروس‌ها ذراتی پوشش‌دار، به قطر ۱۶۰-۱۲۰ نانومتر می‌باشند. ژنوم آنها حاوی RNA تک‌رشته‌ای، پلاریته - مثبت، قطعه قطعه‌نشده (۳۲kb-۲۷) می‌باشد که بزرگترین ژنوم را در بین ویروس‌های حاوی RNA دارد. ژنوم آن در انتهای '3 به صورت پلی‌آدینله است. نوکلئوکپسید مارپیچی به قطر ۱۱-۹ نانومتر می‌باشد. کوروناویروس‌ها برجستگی‌هایی به شکل گرز یا گلبرگ به طول ۲۰ نانومتر دارند که در سطح خارجی ویروس با فاصله زیاد از یکدیگر دیده می‌شوند و مشابه حلقهٔ نور اطراف خورشید (تاج خورشیدی) می‌باشند (شکل ۱-۴۱). پروتئین‌های ساختمانی ویروس شامل: پروتئین نوکلئوکپسید (N) فسفوریله شده ۶۰-۵۰ کیلودالتون، گلیکوپروتئین غشایی (M) ۳۵-۲۰ کیلودالتون که به عنوان پروتئین ماتریکس عمل می‌کند و توسط پوشش دو لایه‌ای از جنس لیپید احاطه شده و با نوکلئوکپسید واکنش می‌دهد و برآمدگی‌های گلیکوپروتئینی (S؛ ۱۸۰-۲۲۰kDa) که ساختمان‌هایی به شکل گلبرگ می‌باشند. برخی از ویروس‌ها مانند کوروناویروس OC43 انسانی (HCoV-OC43) حاوی گلیکوپروتئین سومی (HE ؛۶۵ kDa) می‌باشد که موجب فعالیت هماگلوتیناسیون و استیل‌استراز می‌گردد.

در شکل ۲-۴۱ سازماندهی ژنوم کوروناویروس نشان داده شده است. ترتیب ژن برای پروتئین‌های کدشده توسط تمامی کوروناویروس‌ها به صورت ' Pol-E-M-N-3 می‌باشد. چندین قالب خواندن باز کدکنندهٔ پروتئین‌های غیرساختمانی و پروتئین HE از نظر تعداد و ترتیب ژن در میان کوروناویروس‌ها متفاوت



شکل ۱-۴۱. کوروناویروس انسانی OC43. به برآمدگی‌های بزرگ و جدا از هم که به شکل تاج خورشید در اطراف ویریون قرار گرفته‌اند، توجه نمایید (×۲۹۷ هزار)

هستند. ویروس SARS حاوی تعداد زیادی ژن‌های فاصله‌انداز برای پروتئین‌های غیرساختاری در انتهای '3 ژنوم است.

طبقه‌بندی

کوروناویریده یکی از دو خانواده متعلق به Arteriviridae در داخل راسته Nidovirales است. ویژگی‌های بکار رفته برای طبقه‌بندی کوروناویریده شامل: مورفولوژی ذرات، استراتژی منحصر به فرد تکثیر RNA، سازمان‌دهی ژنوم و هومولوژی توالی نوکلئوتیدی می‌باشد. ۲ زیرخانواده وجود دارد (کوروناویرینه و توروویرینه) و ۶ جنس خانواده کوروناویریده وجود دارد (آلفا کوروناویروس، بتا کوروناویروس، گاما کوروناویروس، بافینی‌ویروس و توروویروس). آلفا کوروناویروس، بتاکوروناویروس و توروویروس قادر به آلوده کردن انسان‌ها می‌باشند. توروویروس به‌طور وسیعی در سم‌داران وجود دارد و احتمالاً با اسهال مرتبط است.

شش کوروناویروس می‌توانند انسان را آلوده نمایند، آلفاکوروناویروس ۲۲۹E و NL63 و بتا کوروناویروس OC43، HKU1، SARS-CoV، و MERS-CoV. کوروناویروس‌های زیادی وجود دارند که حیوانات را آلوده می‌کنند، اغلب آنها یک یا چند گونهٔ محدود را آلوده می‌نمایند.

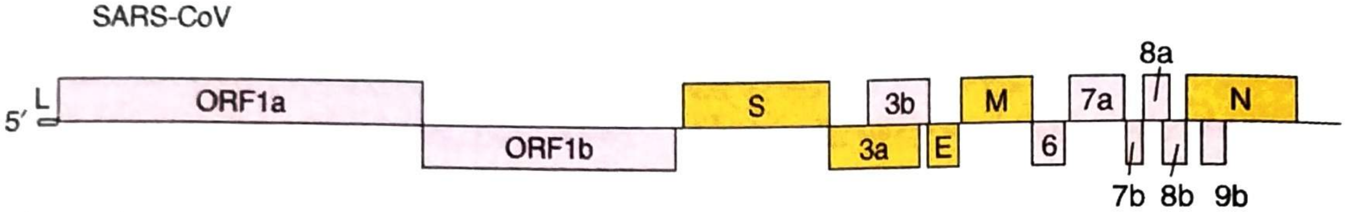
تکثیر کوروناویروس

از آنجا که کوروناویروس‌ها در کشت سلولی به سهولت رشد نمی‌کنند، بنابراین جزئیات تکثیر ویروس از مطالعات ویروس هپاتیت موشی که بسیار شبیه سویه OC43 انسانی می‌باشد حاصل شده است (شکل ۳-۴۱). تکثیر ویروس در سیتوپلاسم سلول رخ می‌دهد.

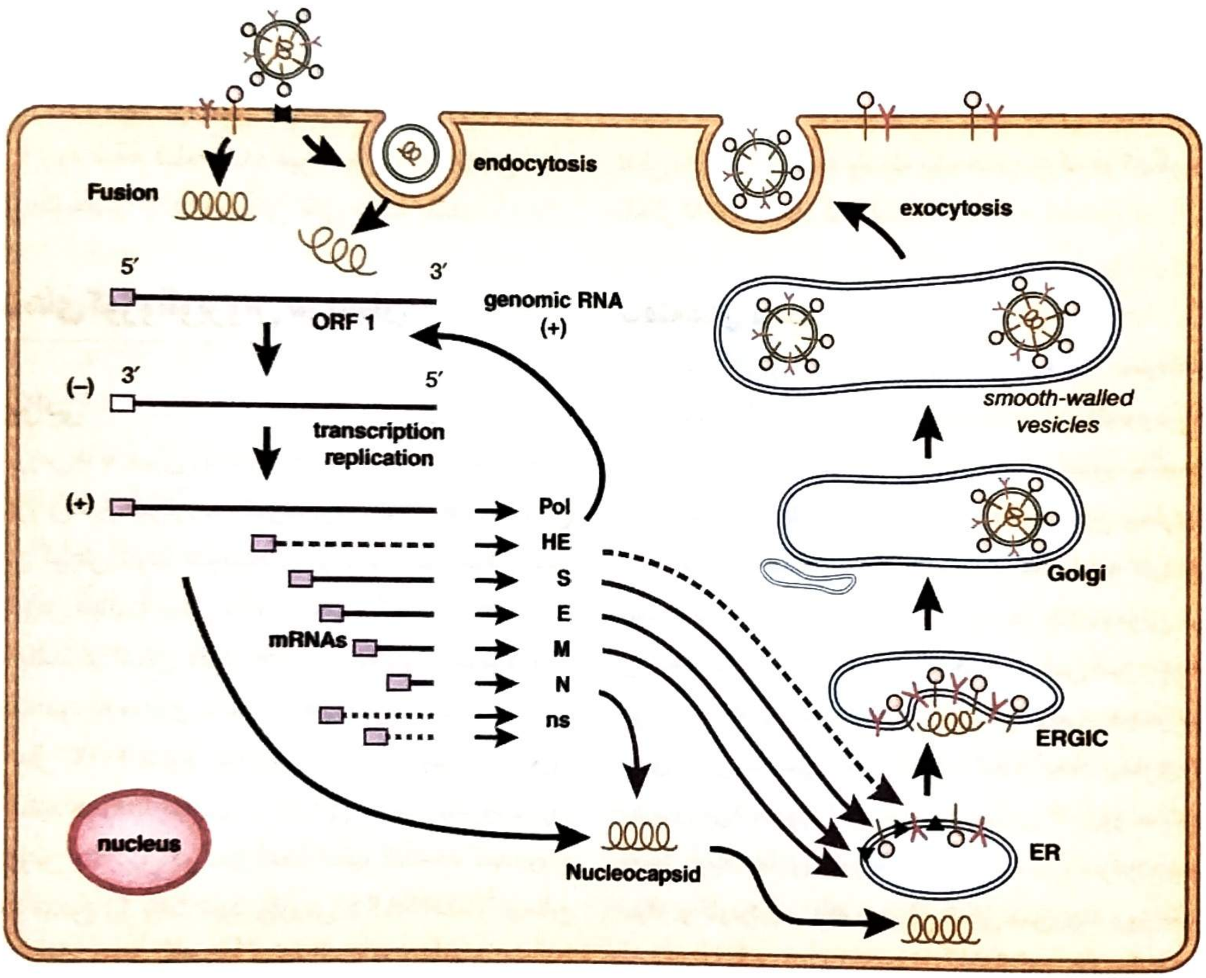
اتصال ویروس به گیرنده‌های سطح سلول‌های هدف از طریق برآمدگی‌های گلیکوپروتئینی موجود در سطح پوشش ویروسی (S یا HE) صورت می‌گیرد. آمینوپپتیداز N رسپتور کوروناویروس ۲۲۹E می‌باشد، در حالی که رسپتور عملکردی برای ویروس SARS آنزیم تغییردهندهٔ آنژیوتانسین آنزیم تغییردهنده آنژیوتانسین ۲ می‌باشد. گیرنده برای MERS-CoV دی‌پپتیل پپتیداز ۴، که همچنین به عنوان CD26 معروف است، می‌باشد. برخی از ایزوفرم‌های خانواده گلیکوپروتئین مرتبط با آنتی‌ژن سرطان‌زا در جنین به عنوان رسپتورهایی برای کوروناویروس موشی عمل می‌کنند. ذره ویروس احتمالاً از طریق آندوسیتوز ناقص وارد سلول می‌گردد. در ادغام پوشش ویروس با غشاء سلول ممکن است گلیکوپروتئین S نقش داشته باشد.

ترجمهٔ RNA ژنومی ویروس و تولید RNA پلی‌مراز وابسته به RNA اختصاصی ویروس اولین مرحله بعد از پوشش‌برداری می‌باشد. پلی‌مراز ویروسی موجب نسخه‌برداری RNA مکمل با طول کامل (زنجیر منفی) می‌گردد، که به عنوان الگویی برای mRNA تحت ژنومی داخلی عمل می‌کند. فقط توالی ژنی انتهای '5 هر mRNA ترجمه می‌گردد. کپی‌های RNA ژنومی روی mRNA مکمل نسخه‌برداری می‌شوند. از آنجا که هر مولکول mRNA به پلی‌پپتید منفرد ترجمه می‌شود، در عفونت‌های کوروناویروسی تولید پیش‌سازهای پلی‌پروتئین شایع نمی‌باشد. RNA ژنومی یک پلی‌پروتئین بزرگ را کد می‌کند که از طریق، RNA پلی‌مراز ویروسی پردازش می‌گردد.

مولکول‌های RNA ژنومی که جدیداً سنتز شده‌اند، به منظور تشکیل نوکلئوکپسید مارپیچی در سیتوپلاسم با پروتئین نوکلپوکپسید واکنش می‌دهند. برای پروتئین N یک سایت اتصالی ترجیحی در قسمت رهبر RNA (Leader) وجود دارد. در مناطقی که گلیکوپروتئین ویروس وجود دارد، نوکلئوکپسیدها از غشاء شبکه آندوپلاسمیک خشن و اجسام گلژی جوانه می‌زنند. ممکن است ویریون‌های کامل در وزیکول‌هایی انتقال یابند تا به محیط خارج سلول منتقل شوند یا ممکن است بعد از مرگ سلول رها شوند.



شکل ۲-۴۱. سازمان‌دهی ژنوم کوروناویروس‌ها. ژنوم کوروناویروس SARS(SARS-CoV) حدود ۲۹/۷ kb است. جعبه‌های زردرنگ نشانگر ORF کدکننده پروتئین‌های ساختاری بوده، جعبه‌های به رنگ بنفش کم‌رنگ پروتئین‌های غیرساختاری را کد می‌کنند. هر ORF جدا داخل هر ژن توسط یک mRNAی گونه‌ای ترجمه می‌شود. محصولات ORF1 شامل: nsp1-16 که یک فسفاتاز است S: Spike، E: envelope، M: ترانس ممبران، N: نوکلئوکپسید، سستئین پروتئیناز و یک RNA پلیمراز وابسته به RNA و یک اندوریبونوکلئاز.



شکل ۳-۴۱. چرخه تکثیر کورناویروس. ویرون‌ها به گیرنده اختصاصی گلیکوپروتئین یا گلیکان از طریق پروتئین برجسته (Spike) متصل می‌شود. نفوذ و از دست دادن پوشش با ارتباط فیوژپروتئین S لفاف با غشاء پلاسمایی یا غشاهای اندوزمال صورت می‌گیرد. ژن ۱ از RNA ژنومی ویروس به پلی‌پروتئین ترجمه می‌شود که در نهایت به کمپلکس ترانس کریپتاز - رپلیکاز می‌پیوندد. RNAی ژنومیک به عنوان الگو برای ساخت RNAی با بار منفی که برای ساخت RNA ژنومیک کامل و mRNAهای ساب‌ژنومیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. هر mRNA تنها به یک پروتئین که به وسیله انتهای 5′ mRNA کد می‌شود، ترجمه می‌شود و به صورت پروتئین غیرساختاری در می‌آید. پروتئین N و RNAی ژنومیک جدید ساخته شده در کنار هم قرار گرفته و تشکیل نوکلئوکاپسید هلیکال را می‌دهند. گلیکوپروتئین M غشایی به داخل رتیکولوم اندوپلاسمیک الحاق شده و به دستگاه گلژی متصل می‌شود. نوکلئوکاپسید (N و RNAی ژنومی) به پروتئین M در قسمت جوانه زننده (ERGIC) متصل می‌شود. پروتئین‌های E و M با قسمت‌های جوانه زننده ویریون واکنش داده، نوکلئوکاپسید بسته می‌شود. گلیکوپروتئین‌های S و HE گلیکوزیله و کامل شده به همراه پروتئین M به داخل ذرات ویروسی کامل هدایت می‌شوند. ویریون‌ها با فیوژن شبیه اگزوسیتوز به داخل غشاء پلاسمایی آزاد می‌شوند. ویرون‌ها ممکن است به غشاهای پلاسمایی سلول‌های آلوده جذب شوند. چرخه تکثیر کوروناویروس‌ها در سیتوپلاسم صورت می‌گیرد.

ویریون‌ها با جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی آزاد نمی‌شوند. ممکن است تعداد زیادی از ذرات ویروسی در بخش خارجی سلول آلوده دیده شوند که احتمالاً بعد از رهایی ویریون به سطح سلول دیگر جذب می‌گردند. برخی از کوروناویروس‌ها با واسطه گلیکوپروتئین S و در pH = ۶/۵ یا بیشتر ادغام سلولی را تحریک می‌کنند که این عمل انجام می‌گیرد. برخی از کوروناویروس‌ها به جای انهدام سلول‌ها، عفونت‌های پایداری در آنها ایجاد می‌کنند.

در طی هر دوره تکثیر کوروناویروس‌ها فرکانس بالایی از جهش را نشان می‌دهند که این جهش‌ها شامل بروز بالای موتاسیون‌های حذفی نیز می‌باشد. در هنگام تکثیر کوروناویروس به میزان زیادی، دچار نوترکیبی می‌شوند. این امر برای RNA ویروس با ژنوم قطعه قطعه نشده غیرمعمول بوده و ممکن است در تکامل سویه‌های جدید ویروسی نقش داشته باشد.

عفونت‌های کوروناویروس در انسان

بیماریزایی

کوروناویروس‌ها به میزان زیادی اختصاصی گونه می‌باشند. بیشتر کوروناویروس‌های حیوانی به سلول‌های اپی‌تلیال مجاری تنفسی و گوارشی گرایش دارند. عفونت‌های کوروناویروس ممکن است مانند ویروس هپاتیت موش در بدن منتشر گردد و یا به صورت موضعی باشد. در انسان عفونت‌های کوروناویروس معمولاً و نه همیشه محدود به مجاری تنفسی فوقانی می‌باشند.

در سال ۲۰۰۳ شیوع بیماری SARS به صورت بیماری تنفسی شدید همراه با پنومونی و نارسایی تنفسی پیشرونده بروز کرد. ویروس همچنین در سایر اعضا نظیر کلیه‌ها، کبد، روده کوچک و مدفوع نیز یافت شود. ویروس SARS احتمالاً از منابع غیرانسانی نظیر خفاش‌ها منشأ گرفته است که در آنها تکثیر پیدا کرده و به انسان در فروشگاه‌های حیوانات زنده منتقل شده است. در نواحی روستایی مناطق جنوبی چین یعنی نقطه آغاز اپیدمی، انسان‌ها، خوک‌ها و مرغ‌های خانگی کنار هم زندگی می‌کردند و از گونه‌های وحشی برای تهیه غذا و طب سنتی استفاده می‌نمودند که این شرایط ظهور سویه‌های جدید ویروسی را افزایش داد.

در طغیان MERS-CoV که در سال ۲۰۱۲ آغاز گردید، همچنین با پنومونی و نارسایی تنفسی مشخص می‌شد، اغلب بیماران فوت کرده دچار بیماری‌های همراه بودند. احتمالاً MERS-CoV از خفاش‌ها منشأ یافته و در شترها، همانگونه که توسط مثبت‌شدن سرولوژیک در حیوانات منطقه نشان داده شده است، گسترش یافته است. این احتمال وجود دارد که تماس با خفاش یا شتر منجر به عفونت‌های اولیه انسان شده باشد، که می‌تواند سپس از فرد به فرد انتقال یابد.

فرض بر این است که کوروناویروس‌ها عامل برخی از موارد گاستروآنتریت در انسان می‌باشند اما عوامل بیماریزا جدا نشده‌اند. در حیوانات چندین کوروناویروس روده‌ای وجود دارند که شامل ویروس گاستروآنتریت قابل انتقال از طریق خوراکی (TGEV) می‌باشد. در حیوانات جوان بیماری با تخریب سلول‌های اپی‌تلیال روده و کاهش توانایی جذب مشخص می‌گردد. جالب توجه است که در دهه ۱۹۸۰ در اروپا یک کوروناویروس جدید تنفسی خوک (PRCV) ظاهر شد و باعث عفونت گسترده در خوک‌ها گردید. آنالیز توالی اسید نوکلئیک نشان داد که PRCV به واسطه یک حذف بزرگ در گلیکوپروتئین S1 از TGEV ایجاد شده است.

یافته‌های بالینی

در بزرگسالان کوروناویروس‌های انسانی معمولاً سرماخوردگی بدون تب ایجاد می‌کند. علایم عفونت‌های کوروناویروس انسانی مشابه عفونت‌های رینوویروسی‌است که به صورت آبریزش بینی و بی‌قراری مشخص‌می‌گردد. دورهٔ کمون این بیماری حدود ۵–۲ روز بوده‌و علایم معمولاً حدود یک هفته ادامه دارد. مجرای تنفسی تحتانی به ندرت درگیر می‌شود، هر چندپنومونی می‌تواند رخ دهد.کودکان مبتلا به آسم از حملات خس‌خس سینه رنج می‌برند و علایم تنفسی ممکن است در بالغین دچار بیماری ریوی مزمن شدیدتر باشد. SARS-CoV ایجاد بیماری تنفسی شدیدی می‌کند. دورهٔ کمون متوسط بیماری ۶– روز است. علائم معمول اولیه بیماری شامل تب، بی‌قراری، لرز، سردرد، سرگیجه، سرفه و گلودرد است که پیرو آن تنگی‌نفس چند روز بعد ایجاد می‌شود. بسیاری از بیماران دارای رادیوگرافی غیرطبیعی سینه هستند. برخی از بیماران به سرعت به سختی تنفسی حاد پیش می‌روند، که نیازمند انجام ونتیلاسیون هستند. مرگ تقریباً در ۱۰٪ موارد بیماران دچار ناتوانی تنفسی پیشرونده دیده می‌شود، که میزان مرگ در میان افراد مسن بیشترین میزان را دارد. SARS مستلزم تغییر ناگهانی سیتوکین، با سطوح افزایش یافته کموکین‌های متعدد و سیتوکین‌ها در جریان خون محیطی به مدت ۲ هفته است.

MERS-CoV ایجاد بیماری تنفسی ملایم تا شدید در کودکان و بالغین می‌کند. بیماران دارای بیماری‌های همراه با حدت بیشتری تحت تأثیر قرار می‌گیرند، همانند این وضعیت در افراد مسن رخ می‌دهد. دوره کمون ۱۳–۱۲ روز است، در برخی از

موارد بیماری طولانی‌تر شده منجر به پنومونی و مرگ می‌گردد. یافته‌های آزمایشگاهی شامل لوکوپنی، لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی، و سطوح افزایش یافتهٔ لاکتات دهیدروژناز است. میزان مرگ تا بیش از ۳۰٪ بیان شده است، ولی به نظر می‌رسد این میزان فراتر از مقدار واقعی باشد، چرا که موارد خفیف‌تر معمولاً گزارش نمی‌شوند.

تظاهرات بالینی آنتریت ناشی از کوروناویروس هنوز به روشنی توصیف نشده است. به نظر می‌رسد که تظاهرات آن مشابه عفونت‌های روتاویروسی باشد.

ایمنی

مانند سایر عفونت‌های تنفسی، ایمنی نسبت به این ویروس ناشی از عفونت طبیعی می‌باشد، اما کامل نیست. ایمنی علیه آنتی ژن‌های سطحی احتمالاً مهم‌ترین نقش را در ایمنی حفاظتی ایفا می‌کند. ممکن است به مدت چندین سال مقاومت علیه عفونت مجدد ادامه داشته باشد، اما عفونت مجدد با سویه‌های مشابه‌شایع می‌باشد.

بیش از ۹۵ درصد بیماران مبتلا به SARS علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی پاسخ آنتی‌بادی نشان می‌دهند که با آنتی‌بادی فلورسنت یا الایزا قابل شناسایی می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی

الف) شناسایی آنتی‌ژن و اسید نوکلئیک

با استفاده از تست الایزا می‌توان آنتی‌ژن‌های کوروناویروس موجود در سلول‌های ترشحات تنفسی را در صورتی که کیفیت آنتی‌سرم مناسب باشد شناسایی نمود. با استفاده از میکروسکوپ الکترونی می‌توان کوروناویروس‌های روده‌ای موجود در نمونه‌های مدفوعی را شناسایی نمود. تست‌های PCR روش‌های ترجیحی برای شناسایی اسید نوکلئیک کوروناویروس در ترشحات تنفسی و نمونه‌های مدفوع می‌باشند. ویرمی ناشی از SARS و MERS-CoV در پلاسما توسط PCR قابل تشخیص است.

ب) جداسازی و شناسایی ویروس

جداسازی کوروناویروس‌ها با استفاده از کشت‌های سلولی مشکل است. با وجود این، ویروس SARS از نمونه‌های دهان - حلق با استفاده سلول‌های ورو کلیه میمون به دست می‌آید.

ج) سرولوژی

به علت دشواربودن جداسازی ویروس، تنها راه عملی جهت شناسایی عفونت‌های کوروناویروسی تشخیص سرولوژی بیماری با استفاده از سرم مرحله حاد و نقاهت می‌باشد. ممکن است تست‌های الایزا روش‌های آنتی‌بادی ایمونوفلورسانس غیر مستقیم و هماگلوتیناسیون استفاده شوند. با استفاده از آزمون هماگلوتیناسیون غیرفعال تشخیص سرولوژیک عفونت سویه 229E امکانپذیر می‌باشد. در این تست، گلبول‌های قرمز پوشیده با آنتی‌ژن کوروناویروس از طریق واکنش با سرم‌های حاوی آنتی‌بادی، آگلوتینه می‌شوند.

اپیدمیولوژی

کوروناویروس‌ها در سراسر جهان پراکنده‌اند. در طی ماه‌های زمستان که شیوع سرماخوردگی بالا است، اما جداسازی رینوویروس‌ها یا ویروس‌های تنفسی دیگر پایین می‌باشد، کوروناویروس‌ها عامل عمده بیماری تنفسی در بزرگسالان می‌باشند. آنها تمایل دارند که با اپیدمی‌های مشخصی‌مرتبط شوند.

تخمین می‌زنند که عامل ۳۰-۱۵ درصد تمام موارد سرماخوردگی‌ها ناشی از کوروناویروس‌ها می‌باشند. شیوع عفونت‌های کوروناویروس از سالی به سال دیگر متفاوت است؛ به طوری که در یک مطالعه سه ساله میزان شیوع این عفونت‌ها بین ۳۵-۱ درصد بوده است.

در اوایل کودکی آنتی‌بادی علیه کوروناویروس‌های تنفسی در اوایل کودکی ظاهر شده و با افزایش سن، میزان شیوع آن بیشتر می‌گردد؛ به طوری که در بیش از ۹۰ درصد بزرگسالان این آنتی‌بادی دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که عفونت مجدد با علایم بالینی می‌تواند بعد از یک دوره یک ساله اتفاق بیفتد.با این وجود آنتی‌بادی‌های SARS و MERS کوروناویروس شایع نیستند و نشان می‌دهد که به‌طور گسترده در انسان منتشر نمی‌شوند.

کوروناویروس‌ها معمولاً متبط با بیماری تنفسی حاد در سالمندان همراه با رینوویروس‌ها، ویروس آنفلوانزا و ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی می‌باشد. فراوانی عفونت کوروناویروس حدود نصف رینوویروس‌ها و معادل دو ویروس آخر [ویروس آنفلوانزا و ویروس سین‌سی‌شیال تنفسی] می‌باشد.

کوروناویروس‌ها به وسیلهٔ تماس با ذرات ترشحی تنفسی، سطوح آلوده، و ادوات آلوده (فومایت) منتقل می‌شود. خطر انتقال در شرایط بهداشت مراقبتی وجود دارد، طغیان‌های بیمارستانی گزارش شده‌اند.

در اواخر سال ۲۰۰۲ که اپیدمی SARS از جنوب چین آغاز شد و در اواسط سال ۲۰۰۳ فروکش کرد، موجب ابتلای بیش از ۸هزار نفر در ۲۹ کشور و منجر به مرگ بیش از ۸۰۰ نفر(۹/۶ درصد) گردید. تقریباً در تمامی موارد، سابقه تماس نزدیک با بیمار مبتلا به SARS یا مسافرت اخیر به مناطقی که SARS شیوع داشت، ذکر شد. مسافرت‌های هوایی بین‌المللی موجب گردید که ویروس عامل SARS در سراسر جهان با سرعتی غیرقابل انتظار پخش گردد. تجربهٔ SARS نشان داد چنانچه بیماری عفونی در هر جایی و مکانی شیوع یابند، هر کشوری با خطر عفونت مواجه خواهد بود.

جالب توجه است که مشخص شد افراد مبتلا به SARS فوق‌العاده مسری بودند و هر یک بیش از ۱۰ نفر دیگر را به SARS مبتلا نمودند. اشخاصی که توانایی انتقال عامل بیماریزا را دارند در برخی از بیماری‌ها مانند سرخجه، ابولا و سل نیز توصیف شده‌اند و این پدیده احتمالاً ناشی از تجمع فاکتورهای میزبان، ویروس و محیط می‌باشد.

کوروناویروس MERS در سال ۲۰۱۲ به عنوان عامل بیماری فردی که از نارسایی تنفسی در عربستان سعودی فوت نموده بود تعیین هویت گردید. پس از آن، این ویروس به عنوان عامل چندین طغیان بیماری تنفسی از کشورهای مختلف شبه جزیره عربستان تعیین شد. مسافران آلوده شده این ویروس را به سایر کشورها منتقل نمودند، و این ویروس خطری برای زائران در حال بازگشت از مناسک سالیانه حجم در مکه باقی مانده است.

اطلاعات بسیار محدودی در خصوص اپیدمیولوژی عفونت‌های روده‌ای ناشی از کوروناویروس وجود دارد.

درمان، پیشگیری و کنترل

برای عفونت‌های کوروناویروسی هیچ گونه درمان یا واکسن تأییدشده‌ای وجود ندارد. مهارکننده‌های پروتئاز در درمان عفونت‌های ویروس نقص ایمنی انسان (مثل Lopinavir) در in vitro علیه کوروناویروس SARS فعالیت دارند. واکسن‌های SARS در حال توسعه یافتن هستند.

اقدامات کنترلی مؤثر در مهار گسترش SARS شامل: جداسازی بیماران، قرنطینه کردن افرادی که با مبتلایان تماس داشته‌اند، محدودکردن سفرها، استفاده از دستکش، گان، عینک محافظ و ماسک تنفسی توسط کارکنان بهداشتی می‌باشد. نگرانی‌هایی در رابطه با MERS-CoV در بیماران در حال بازگشت از شبه جزیره عربستان وجود دارد، که نیازمند آزمون مناسب و احتیاط‌های کنترلی عفونت جهت جلوگیری از انتشار بیشتر است.

خلاصه فصل

- کوروناویروس‌ها، ویروس‌هایی دارای پوشش بوده و ژنوم آنها به صورت RNA تک رشته‌ای پلاریته مثبت است و بزرگترین ژنوم در میان ویروس‌های RNAدار است.
- کوروناویروس جدیدی که از میزبان غیر انسانی منشأ گرفته است عامل شیوع جهانی سندرم حاد تنفسی شدید (SARS) در سال ۲۰۰۳ می‌باشد.
- کوروناویروس‌های انسانی به‌طور معمول ایجاد سرماخوردگی می‌کنند.
- کوروناویروس‌های انسانی، به جز ویروس SARS و MERS، در سرتاسر جهان انتشار یافته‌اند.
- درمان اثبات شده و یا واکسنی برای کوروناویروس‌وجود ندارد.
- MERS-CoV ابتدا در سال ۲۰۱۲ شناسایی گردید، و می‌تواند ایجاد بیماری شدید در برخی از بیماران کنند.

سؤالات مروری

۱ - خانم ۶۳ ساله‌ای دچار تب، سردرد، درد عضلانی و سرفه می‌گردد که با آغاز فصل زمستان و فصل ویروس‌های تنفسی همزمان است. پزشک از ویروس شیوع در جامعه اطلاعی ندارد. در بیماری تنفسی حاد کدام یک از ویروس‌های زیر نقش دارند؟

(A) ویروس آنفلوانزا　(B) آدنوویروس
(C) ویروس RSV　(D) کوروناویروس
(E) روتاویروس

۲ - براساس آنالیز توالی ژنی و تست‌های سرولوژی مهم‌ترین منشأ احتمالی کوروناویروس بیماری SARS کدام است؟

(A) نوترکیبی بین کوروناویروس انسانی و حیوانی و ایجاد یک ویروس جدید
(B) انتقال یک کوروناویروس حیوانی به بدن انسان‌ها
(C) در یک کوروناویروس انسانی موتاسیون منجر به افزایش قدرت بیماریزایی آن گردیده است.
(D) کوروناویروس انسانی از طریق نوترکیبی، ژن‌های سلولی انسانی را کسب کرده که موجب فرار از پاسخ ایمنی میزبان می‌گردد.

۳ - در سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۲ اپیدمی سندرم تنفسی حاد و کوروناویروسی (SARS)، به بیماری و مرگ افراد زیادی منجر گردید. اصلی‌ترین مسیر انتقال کوروناویروس انسانی کدام است؟

(A) دهانی – مدفوعی

(B) تنفسی

(C) خون

(D) انتقال از مادر به نوزاد در حین زایمان

(E) فعالیت‌های جنسی

۴ - در انسان‌ها عفونت‌های کوروناویروسی معمولاً یک سندرم سرماخوردگی ایجاد می‌کنند. با وجود این، ظهور اپیدمی SARS به صورت پنومونی و اختلال تنفسی پیشرونده بود. از چه طریقی می‌توان این بیماری‌ها را درمان و پیشگیری نمود؟

(A) واکسن زیرواحدی

(B) واکسن زنده تخفیف حدت یافته که با سرما سازگار شده باشد.

(C) داروی ضد ویروسی آمانتادین

(D) روش‌های کنترل عفونت شامل ایزوله‌نمودن بیماران و پوشیدن لباس‌های محافظ

(E) داروی ضد ویروسی آسیکلوویر

۵ - در آسایشگاه سالمندان اپیدمی عفونت ویروس تنفسی حاد رخ داده است. به ویروس‌های آنفلوانزا و کوروناویروس‌ها که موجب بیماری تنفسی حاد در سالمندان می‌گردند مظنون می‌شویم. ویژگی‌های مشترک این ویروس‌ها کدام‌است؟

(A) ژنوم قطعه قطعه

(B) ژنوم RNA عفونی

(C) فراوانی نوترکیبی در هنگام تکثیر

(D) تنها یک سروتیپ انسان‌ها را آلوده می‌سازد

(E) ژنوم پلاریته – منفی

۶ - تمامی موارد زیر جزء خصوصیات کوروناویروس‌هاست به جز؟

(A) واجد آنتی‌ژن‌های با واکنش متقاطع با ویروس‌های آنفلوانزاست.

(B) واجد بزرگ‌ترین ژنوم در بین RNA ویروس‌هاست.

(C) می‌توانند منجر به گاستروانتریت شوند.

(D) دارای انتشار جهانی هستند.

۷ - کوروناویروس‌های SARS و کوروناویروس‌های انسانی HCoV-OC43 برخی خصوصیات و نه همه آنها را دارند. کدامیک از جملات زیر در مورد کوروناویروس‌های HCoV-OC43 صحیح است؟

(A) شیوع سالیانه را در طی زمستان ایجاد می‌کند.

(B) در سرتاسر جهان انتشار می‌یابد.

(C) کارکنان مراکز بهداشت بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند.

(D) Civetها میزبان‌های طبیعی ویروس هستند.

۸ - مسافری که از مکه برگشته است علائم پنومونی، تب، و سرفه را بروز می‌دهد. بهترین آزمونی که MERS کورونا ویروس را تشخیص می‌دهد چیست؟

(A) آزمون آنتی‌ژن کوروناویروس

(B) PCR برای کوروناویروس انسانی

(C) PCR برای MERS-CoV

(D) کشت برای ویروس تنفسی

۹ - فاکتورهای خطر برای عفونت شدید کوروناویروس MERS کدام یک از موارد ذیل است؟

(A) تماس اخیر با شتر

(B) عفونت گذشته با کوروناویروس

(C) آلرژی‌های فصلی

(D) بیماری ریوی مزمن انسدادی

پاسخ‌ها

۱ - E	۲ - B	۳ - B	۴ - D	۵ - C
۶ - A	۷ - C	۸ - C	۹ - D	

فصل

۴۲ هاری، عفونت‌های ویروسی آهسته و بیماری‌های ناشی از پریون

چندین ویروس مختلف قادرند سیستم عصبی مرکزی را مورد تهاجم قرار داده و در انسان بیماری ایجاد نمایند. در این فصل، بیماری هاری، که یک آنسفالیت ویروسی کشنده است و از عصر باستان تاکنون هراس‌انگیز بوده است، عفونت‌های ویروسی آهسته و آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل مسری و تخریب کنندهٔ نادر سیستم عصبی که توسط عوامل غیرمعمولی (که پریون می‌نامند) ایجاد می‌شوند، مورد بررسی قرار می‌گیرند.

هاری

هاری عفونت حاد سیستم عصبی مرکزی بوده که تقریباً همیشه کشنده است. انتقال این ویروس به انسان معمولاً از طریق گازگرفتن حیوان هار صورت می‌گیرد. اگرچه موارد ابتلاء انسانی به ویروس هاری به میزان کمی گزارش می‌گردد، اما بیماری هاری یکی از مشکلات مهم بهداشت عمومی محسوب می‌شود؛ زیرا منابع حیوانی آن پراکندگی وسیعی دارد.

خصوصیات ویروس

الف) ساختمان

ویروس هاری در گروه رابدوویروس قرار دارد و خصوصیات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی آن مشابه ویروس استوماتیت وزیکولار گاو و بعضی از ویروس‌های حیوانات، گیاهان و حشرات می‌باشد (جدول ۱-۴۲). رابدوویروس‌ها به صورت میله‌ای یا گلوله‌ای شکل مشاهده می شوند و اندازه این ذرات ۱۸۰×۷۵ نانومتر می‌باشد (شکل ۱-۴۲). این ویروس‌ها حاوی پوشش غشایی با برآمدگی‌های احاطه شده از جنس گلیکوپروتئین به طول ۱۰ نانومتر می‌باشند. ساختار پپلومرها (خارها) به صورت تریمرهای گلیکوپروتئین ویروسی می‌باشد. ریبونوکلئوکپسید در درون پوشش قرار دارد. این ذرات ویروسی حاوی ژنوم RNA تک‌رشته‌ای و پلاریته - منفی (با وزن مولکولی ۴/۶ میلیون دالتون، ۱۲Kb) می‌باشند. ویریون‌ها حاوی RNA پلی‌مراز وابسته به RNA می‌باشند. چگالی شناوری این ذرات در کلرید سزیم حدود $۱/۱۹ g/cm^3$ و وزن مولکولی آن حدود ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ میلیون دالتون می‌باشد.

جدول ۱-۴۲. خصوصیات مهم رابدوویروس‌ها

ویریون: گلوله‌ای شکل، به قطر ۷۵ نانومتر و طول ۱۸۰ نانومتر

ترکیب: RNA (۴ درصد)، پروتئین (۶۷ درصد)، کربوهیدرات (۳ درصد)، لیپید (۲۶ درصد)

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، قطعه‌قطعه نشده، پلاریته - منفی، وزن مولکولی آن ۴/۶ میلیون دالتون و اندازه ۱۲kb

پروتئین‌ها: ۵ پروتئین شاخص دارد. یکی از آنها گلیکوپروتئین پوششی است.

پوشش: دارد

تکثیر: درون سیتوپلاسم، ویریون‌ها از طریق جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی کامل می‌شوند.

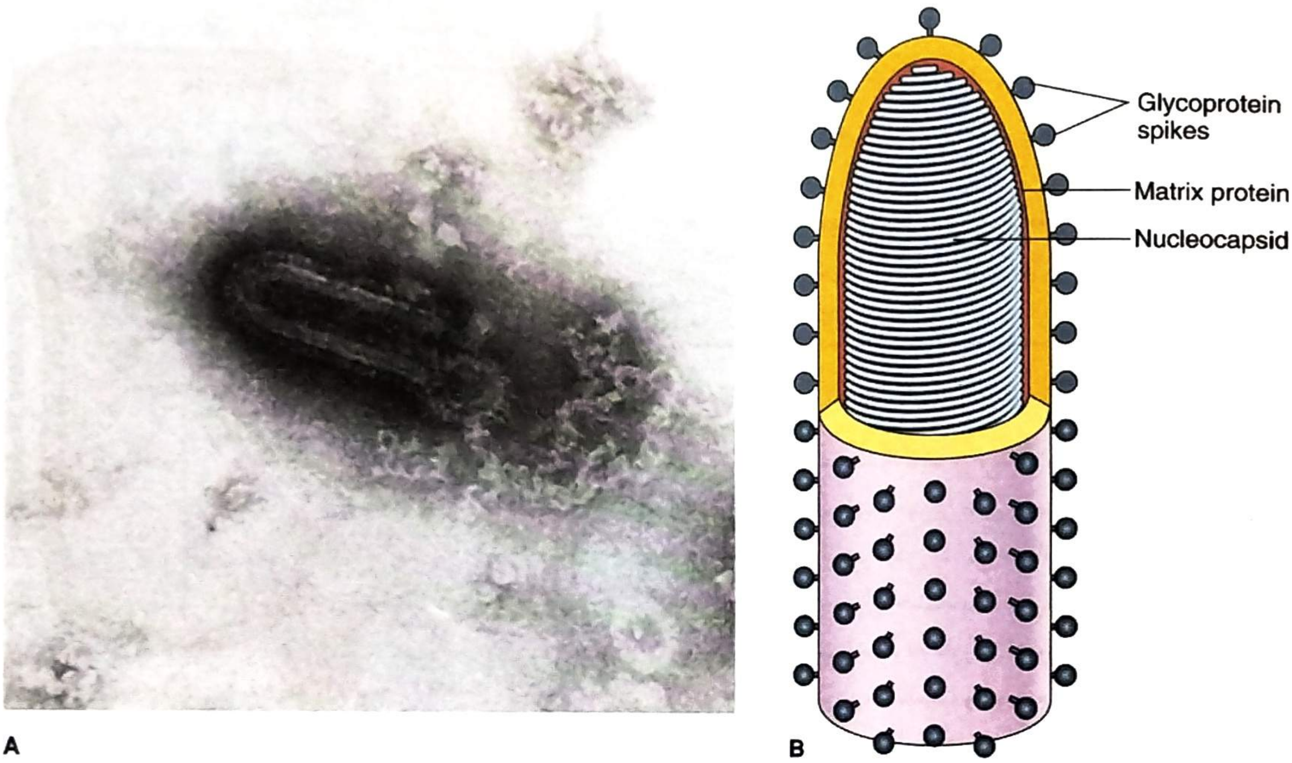
خصوصیات بارز:

میزبان‌های متعددی دارد.

ویروس کشندهٔ هاری در این گروه قرار دارد.

ب) طبقه‌بندی

این ویروس‌ها در خانواده رابدوویریده طبقه‌بندی می‌شوند. ویروس هاری متعلق به جنس لیساویروس (Lyssavirus) می‌باشد اما ویروس‌های مشابه استوماتیت وزیکولار، اعضای جنس وزیکولوویروس می‌باشند. رابدوویروس‌ها به طور وسیعی در طبیعت پراکنده بوده و قادر به آلودگی مهره‌داران، بی‌مهرگان و گیاهان می‌باشند. تنها رابدوویروس مهم از نظر پزشکی ویروس



شکل ۱-۴۲. ساختار رابدوویروس‌ها. **A:** تصویر میکروسکوپ الکترونی از ذرات گلوله‌ای شکل خانواده رابدوویروس (×۱۰۰ هزار). در این تصویر، ویروس استوماتیت وزیکولار رنگ‌آمیزی منفی شده با فسفوتنگستات پتاسیم به طور منفی، نشان داده شده است. **B:** تصویر شماتیک ویروس هاری که برآمدگی‌های سطحی گلیکوپروتئین امتدادیافته از سطح پوشش ویروسی به خارج و پوشش لیپیدی احاطه کننده نوکلئوکاپسید داخلی و پروتئین ماتریکس در زیر پوشش ویروس، را نشان می‌دهد. نوکلئوکاپسید شامل RNA ژنومی تنها به همراه نوکلئوپروتئین و پروتئین‌های پلیمراز است.

هاری می‌باشد. برخی از رابدوویروس‌های حیوانی قادر به آلودگی حشرات می‌باشند؛ اما ویروس هاری چنین ویژگی را ندارد.

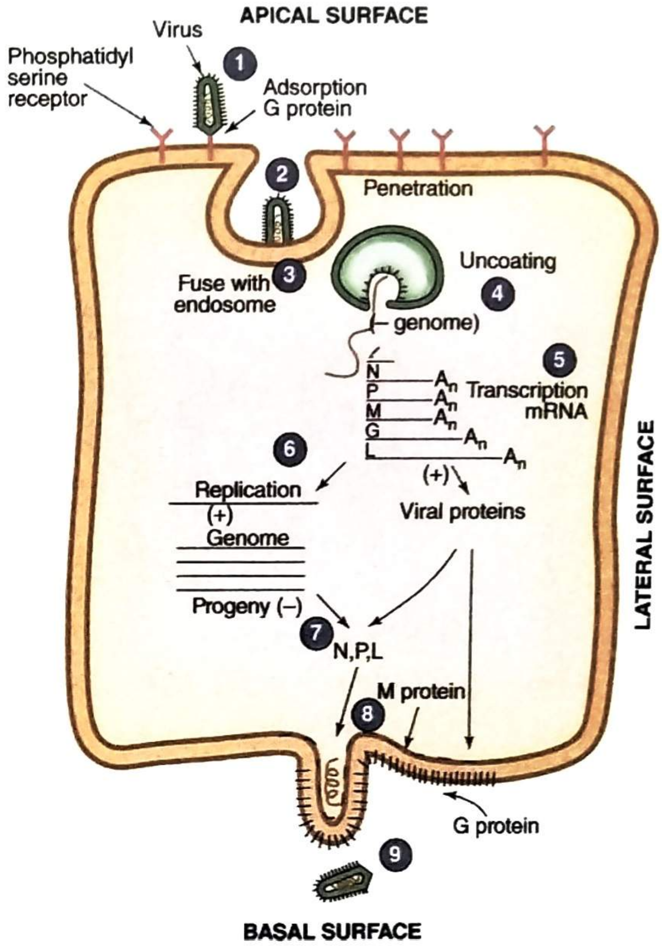
ج) واکنش ویروس به عوامل فیزیکوشیمیایی

ویروس هاری در دمای ۴°C هفته‌ها و در دمای ۷۰°C- سال‌ها به صورت فعال باقی می‌ماند؛ اما فعالیت آن توسط CO_2 از بین می‌رود. برای نگهداری این ویروس باید از یخ خشک و ظروف شیشه‌ای در بسته استفاده نمود. پرتوهای فرابنفش یا نور خورشید، حرارت (یک ساعت در دمای ۵۰°C)، دترجنت‌ها، حلال‌های چربی (اتر و داکسی‌کولات سدیم ۰/۱ درصد) و pH خیلی بالا به سرعت فعالیت این ویروس را از بین می‌برند.

د) تکثیر ویروس

در شکل ۲-۴۲ چرخه تکثیر رابدوویروس نشان داده شده است.

اتصال ویروس هاری به سلول‌ها از طریق خارهای گلیکوپروتئینی صورت می گیرد. گیرندهٔ ویروس هاری رسپتور نیکوتینی استیل کولین می‌باشد. توسط RNA پلی‌مراز درون ویریون ژنوم RNA تک رشته‌ای ویروس به ۵ قطعه mRNA نسخه‌برداری می‌شود. الگوی نسخه‌برداری، RNA ژنومی به شکل ریبونوکلئوپروتئین (RNP) می‌باشد (که توسط پروتئین N احاطه گردیده و حاوی ترانس‌کریپتاز ویروسی است). ۵ پروتئین ویریونی توسط mRNAهای مونوسیسترونیک کدمی‌شوندکه شامل: نوکلئوکپسید (N)، پروتئین‌های پلی‌مراز (L ،P)، ماتریکس (M) و گلیکوپروتئین (G) می‌باشند. RNP ژنومی به عنوان الگوی برای RNA پلاریته - مثبت مکمل عمل می‌کند و مسئول تولید RNA پلاریته منفی برای نسل بعدی می‌باشد. همین پروتئین‌های ویروسی به عنوان پلی‌مراز برای تکثیر RNA و همچنین نسخه‌برداری عمل‌می‌کنند. برای انجام



شکل ۲-۴۲. مراحل تکثیر رابدوویروس ۱) اتصال ویروس ۲)نفوذ از طریق آندوزوم ۳) ادغام ویروس با غشاء آندوزومی و رهایی بخش مرکزی به سیتوپلاسم ۴) پوشش‌برداری نوکلئوکپسید ۵) RNA ژنومی پلاریته – منفی که به RNA پلاریته – مثبت رونویسی می‌گردد ۶) RNA پلاریته – مثبت به عنوان الگویی برای سنتز ژنوم ویروسی استفاده می‌شود و برای تولید پروتئین‌های ویروسی mRNA به کار می‌رود ۷) RNA پلاریته – منفی در نوکلئوکپسیدها (N) قرار می‌گیرد ۸) در سطح سلول پروتئین ماتریکس (M) به نوکلئوکپسیدها الحاق می‌یابد. ۹) ویروس از سطح سلول جوانه می‌زند.

نسخه‌برداری و ادامه تکثیر، وجود پروتئین‌های P و N ویروسی ضروری می‌باشد. RNA ژنومی که با ترانس‌کریپتاز ویروسی و نوکلئوپروتئین تکثیر یافته، در سیتوپلاسم تجمع می‌یابد و هسته‌های RNP را در سیتوپلاسم تشکیل می‌دهد. با جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی، ذرات ویروسی پوشش‌دار می‌شوند. در سطح داخلی پوشش پروتئین ماتریکس یک لایه‌ای را تشکیل می‌دهد؛ درصورتی‌که گلیکوپروتئین ویروسی به صورت برآمدگی‌های سطحی در لایهٔ خارجی ویریون قرار می‌گیرند.

جدول ۲-۴۲. حساسیت حیوانات نسبت به ویروس هاری

خیلی زیاد	زیاد	متوسط	پایین
روباه	هامستر	سگ	آپوسوم
کویوت	راسو	گوسفند	
شغال	راکون	بز	
گرگ	گربه	اسب	
cotton rats	خفاش	پریمات‌های غیرانسانی	
	خرگوش		
	گاو		

ه) حساسیت حیوانات و رشد ویروس

ویروس هاری قادر است میزبان‌های متعددی را آلوده نماید. این ویروس قادر به آلوده کردن تمامی حیوانات خونگرم از جمله انسان می‌باشد. میزان حساسیت در بین گونه‌های مختلف پستانداران متفاوت است. به طوری که روباه و گرگ و کویوت (Coyotes) بیشترین حساسیت و آپوسوم (Opossum) کمترین حساسیت را نسبت به بیماری هاری دارند و حیواناتی مانند راسو، راکون و خفاش‌ها حساسیت متوسطی دارند (جدول ۲-۴۲).در بدن حیوانات آلوده این ویروس به شدت منتشر شده و به خصوص در سیستم عصبی، بزاق، ادرار، لنف، شیر و خون مشاهده می‌گردد. بهبودی از عفونت نادر است، به جز در برخی از خفاش‌ها که ویروس قادر است در غدد بزاقی تکثیر یابد.ممکن است خفاش‌های خون‌آشام قادر باشند ماه‌ها بدون هیچگونه علایمی از بیماری ویروس را منتقل کنند.

ویروسی را که ابتدا در آزمایشگاه جدا می‌شود، ویروس خیابانی (Street virus) می‌نامند. این ویروس‌ها دارای دورهٔ کمون طولانی و متغیر (معمولاً ۶۰-۲۱ روز در سگ) می‌باشند و قادرند اجسام انکلوزیونی داخل سیتوپلاسمی تولید کنند. ویروسی که پس از پاساژهای مکرر در مغز خرگوش حاصل می‌شود، ویروس ثابت (Fixed virus) می‌نامند و قادر به تکثیر در بافت‌های غیرعصبی نمی‌باشد. تکثیر ویروس‌های ثابت (یا موتانت) به سرعت انجام شده و دوره کمون ۶-۴ روز دارند. در این ویروس‌ها اجسام انکلوزیونی به سختی مشاهده می‌شوند.

و) ویژگی‌های آنتی‌ژنی

ویروس هاری فقط دارای یک سروتیپ می‌باشد. با وجود این، در مناطق مختلف جغرافیایی تفاوت‌های گونه‌ای بین ویروس‌های جداشده از گونه‌های مختلف حیوانات (راکون‌ها، روباه‌ها، راسوها،

سگ‌ها و خفاشان) وجود دارد. از طریق اپی‌توپ‌های موجود در نوکلئوپروتئین و گلیکوپروتئین و همچنین با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و تعیین توالی‌های نوکلئوتیدی می‌توان این سویه‌های ویروسی را شناسایی نمود.در جانوران خاکزی حداقل ۷ گونه آنتی‌ژنی و در خفاش‌ها،وجود دارد.

گلیکوپروتئین G به عنوان فاکتوری شاخص در بیماری‌زایی و تهاجم ویروس هاری به سیستم عصبی محسوب می‌شود. موتانت‌های غیربیماریزای ویروس هاری با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه گلیکوپروتئین ویروسی انتخاب شده‌اند. خاصیت بیماریزایی ویروس را با تغییر اسید آمینه موقعیت ۳۳۳ گلیکوپروتئین می‌توان از بین برد که نقش مهم این محل در بیماریزایی را نشان می‌دهد. این خصوصیت ممکن است در ادغام ویروس و سلول‌های آلوده نقش داشته باشد.

در حیوانات برآمدگی‌های گلیکوپروتئین ویروسی موجب تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌گردند. در تست ایمونوفلورسانس آنتی‌سرم‌های تولید شده علیه نوکلئوکپسید خالص شده را می‌توان مورد استفاده قرار داد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

ویروس هاری در محل ورود خود در عضلات یا بافت پیوندی تکثیر می‌یابد و سپس از طریق اتصالات عصبی - عضلانی وارد اعصاب محیطی می‌گردد و از آنجا به سیستم عصبی مرکزی انتقال می‌یابد. با وجود این، امکان دارد که ورود ویروس هاری به سیستم عصبی مرکزی مستقیماً و بدون تکثیر موضعی صورت گیرد. در سیستم عصبی مرکزی تکثیر می‌یابد و آنسفالیت پیشرونده‌ای را ایجاد می‌کند. ویروس سپس از طریق اعصاب محیطی به غدد بزاقی و بافت‌های دیگر منتشر می‌شود. غدد بزاقی تحت فکی عضوی است که بیشترین تیتر ویروسی را دارد. در سایر اعضا مانند پانکراس، کلیه، قلب، شبکیه و قرنیه نیز ویروس مشاهده شده است. تاکنون از خون افراد این ویروس جدا نشده است.

سن میزبان، زمینهٔ ژنتیکی، وضعیت ایمنی بیمار، سویه ویروسی، مقدار تلقیح، شدت پارگی و آسیب بافت‌ها و فاصله نقطه ورودی ویروس تا سیستم عصبی مرکزی در حساسیت افراد نسبت به عفونت و دورهٔ کمون نقش دارند. میزان تهاجم ویروس در صورتی که، سر یا صورت توسط حیوان‌ها گاز گرفته شوند بیشتر شده و دورهٔ کمون بیماری نیز کوتاهتر خواهد بود.کمترین میزان مرگ و میر در افرادی که دچار گازگرفتگی پا می‌شوند، دیده می‌شود.

ویروس هاری نوعی انکلوزیون سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک و اختصاصی به نام اجسام نگری (Negri bodies) در سیتوپلاسم سلول‌های عصبی آلوده ایجاد می‌کند. اجسام نگری حاوی نوکلئوکپسیدهای ویروسی می‌باشند. وجود این اجسام انکلوزیونی اختصاصی بیماری هاری است، اما حداقل در ۲۰ درصد موارد مشاهده نمی‌شود. بنابراین فقدان اجسام نگری، دلیل بر رد تشخیص بیماری هاری نمی‌باشد. با پیشرفت تست‌های تشخیصی آنتی‌بادی‌های فلورسنت که حساس‌تر می‌باشند، اهمیت اجسام نگری در تشخیص بیماری هاری، کاهش یافته است.

یافته‌های بالینی

ویروس هاری به طور عمده در حیوانات پست‌تر بیماری ایجاد می‌کند و انتقال آن به انسان از طریق گازگرفتن حیوان هار یا از طریق تماس با بزاق حیوان بیمار صورت می‌گیرد. این بیماری به صورت نوعی آنسفالیت حاد برق‌آسا و کشنده می‌باشد. در انسان دورهٔ کمون بیماری ۳-۱ ماه می‌باشد، اما گاهی کوتاه بوده و به مدت یک هفته و یا بیش از یک سال می‌باشد. دورهٔ کمون بیماری در کودکان نسبت به بزرگسالان کوتاهتر می‌باشد. می‌توان دورهٔ بالینی بیماری را به ۳ مرحله تقسیم کرد که شامل: مرحله کوتاه‌مدت مقدماتی، مرحله حاد عصبی و مرحله کوما (اغماء) می‌باشد. طول مرحله مقدماتی بیماری حدود ۱۰-۲ روز می‌باشد و ممکن است علایم غیراختصاصی بی‌قراری، بی‌اشتهایی، سردرد، ترس از نور، تهوع و استفراغ، گلودرد و تب ظاهر شود. در اطراف محل عفونت و گاز گرفتگی معمولاً احساس غیرعادی وجود دارد.

در طی مرحله حاد عصبی که حدود ۷-۲ روز به طول می‌انجامد، بیمار علایمی از اختلالات سیستم عصبی مانند اضطراب و حالت عصبی، ترس و توهم را نشان می‌دهد. ترشح اشک، اتساع مردمک‌ها، افزایش بزاق و تعریق در اثر افزایش فعالیت سمپاتیک مشاهده می‌شود. تعدادی از بیماران هیدروفوبی (ترس از آب) یا آئروفوبیا(ترس همراه با لرز) دارند. اسپاسم دردناک عضلات حلق به هنگام بلع مشاهده می‌گردد. تشنج یا بیهوشی و مرگ پس از این مرحله که معمولاً ۷-۲ روز بعد از شروع بیماری ادامه می‌یابد، ایجاد می‌شود. ایست قلبی تنفسی علت عمده مرگ در این بیماری می‌باشد. در تقریباً ۳۰ درصد از بیماران حالت فلجی رخ می‌دهد. در افراد آلوده با ویروس هاری خفاش این حالت بیشتر دیده می‌شود. این بیماری سیر آهسته‌تری دارد و برخی از بیماران تا ۳۰ روز زنده می‌مانند. پس از ابتلا به این بیماری بهبودی و زنده‌ماندن بسیار نادر است.

در موارد آنسفالیت یا میلیت با علت ناشناخته، حتی در مواردی که هیچگونه سابقه‌ای از مواجهه وجودندارند، به‌خصوص در افرادی که به خارج از آمریکا سفر یا زندگی کرده‌اند باید بیماری هاری مورد توجه قرار گیرد. در آمریکا افرادی که تماس مشخصی با ویروس نداشته‌اند، بیشترین موارد بیماری هاری را تشکیل می‌دهند و به علت دوره کمون طولانی بیماری هاری، برخی از افراد مواجهه با آلودگی را به خاطر نمی‌آورند. علاوه بر این افرادی که از طریق خفاش با ویروس هاری آلوده شده‌اند، گاهی هیچگونه گازگرفتگی ناشی از خفاش را به خاطر نمی‌آورند.

در سگ‌ها دورهٔ کمون بیماری هاری معمولاً ۸-۳ هفته می‌باشد اما گاهی ممکن است تا ۱۰ روز هم باشد. در سگ نیز مانند انسان بیماری از لحاظ بالینی به سه مرحله مقدماتی، هیجان و فلج تقسیم می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی

برای تشخیص عفونت هاری در انسان قبل از شروع علائم کلینیکی هیچ تستی جوابگو نمی‌باشد. هاری در حیوانات معدوم شده می‌تواند توسط آزمون مستقیم آنتی‌بادی فلورسنت بر روی بافت مغز تشخیص داده شود.

الف) آنتی‌ژن‌ها یا اسیدهای نوکلئیک ویروس هاری

در بافت‌های آلوده با سرعت و دقت زیاد می‌توان ویروس هاری را با رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز یا ایمونوفلورسانس با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی نمود. معمولاً از پوست گردن در خط رویش موها نمونه‌برداری انجام می‌شود. به منظور تشخیص و نمونه‌برداری از لام‌های تهیه شده از بافت مغز یا قرنیه نیز می‌توان استفاده نمود.

مشاهده اجسام نگری در مغز یا طناب نخاعی تشخیص پاتولوژیک قطعی بیماری هاری می‌باشد. این اجسام کم و بیش کروی با قطر ۱۰-۲ میکرومتر و حدود مشخص می‌باشند و در ماتریکس ائوزینوفیلیک دارای ساختمان داخلی مشخص با گرانول‌های بازوفیلیک هستند. با روش ایمونوفلورسانس می‌توان آنتی‌ژن‌های ویروس هاری را در اجسام نگری شناسایی نمود (شکل ۳-۴۲). در حیوانات یا انسان‌های مبتلا به هاری می‌توان اجسام نگری و آنتی‌ژن‌های ویروس هاری را مشاهده کرد،اما در خفاش‌ها اجسام نگری بندرت دیده می‌شوند.

در بافت مغزی فیکس شده یا فیکس نشده می توان با استفاده از روش RT-PCR بخش‌هایی از ژنوم ویروس هاری را به میزان زیاد تکثیر نمود. می‌توان نوع سویه ویروسی را با تعیین توالی این فرآورده‌های تکثیری مشخص کرد، اما این تکنیک برای بررسی و تشخیص ویروس هاری روش معمول نمی‌باشد.

ب) سرولوژی

آنتی‌بادی‌های سرمی در برابر هاری را می‌توان توسط تست خنثی‌سازی یا ایمونوفلورسانس شناسایی نمود. در طی پیشرفت بیماری برخی آنتی‌بادی‌ها در افراد آلوده یا حیوانات به آهستگی توسعه می‌یابند. اما پس از واکسیناسیون با واکسن‌های مشتق شده از سلول میزان آنتی‌بادی‌ها به یکباره افزایش می‌یابد.در افراد مبتلا به هاری آنتی‌بادی‌ها در مایع نخاعی تولید می‌شوند اما تولید آنها در پاسخ به واکسیناسیون نیست.

ج) جداسازی ویروس

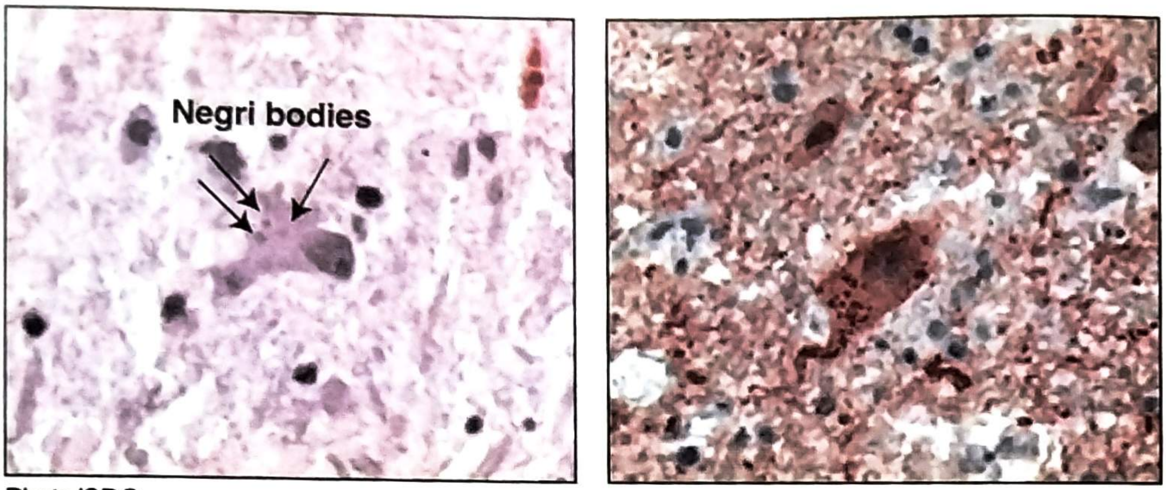
بافت آلوده به ویروس را داخل مغز نوزاد موش تلقیح می‌کنند که در موش عفونت ناشی از این ویروس موجب آنسفالیت و مرگ می‌گردد. در حیوان تلقیح شده سیستم عصبی مرکزی را از نظر وجود اجسام نگری و آنتی‌ژن هاری مورد بررسی قرار می‌دهند. در آزمایشگاه‌های اختصاصی، رده سلول هامستر یا موش جهت رشد سریع‌تر ویروس هاری (۴-۲ روزه) استفاده می‌گردد. این روش سریع‌تر از کشت ویروسی در موش می‌باشد. با کمک آنتی‌سرم‌های فلورسنت اختصاصی می‌توان ویروس ایزوله شده را شناسایی نمود. از آنجا که جداسازی ویروس طولانی‌مدت است، تصمیم‌گیری درخصوص واکسیناسیون ارزشی ندارد.

د) مشاهدهٔ حیوانات

تمامی حیوانات هار یا مشکوک به هاری (جدول ۳-۴۲) باید بلافاصله کشته شوند و در آزمایشگاه بافت‌های آنها مورد بررسی و آزمایش قرار گیرد. چنانچه میسر باشد، حیوانات مشکوک به مدت ۱۰ روز تحت نظر قرار گیرند. اگر علایمی از آنسفالیت‌هاری یا رفتار غیرعادی دیده شده، باید آنها را کشته و درآزمایشگاه بافت‌های آنها را مورد بررسی قرار داد. از طرف دیگر، چنانچه پس از ۱۰ روز این حیوانات علایمی نشان ندادند، باید تصمیم نهایی پس از مشورت با اداره بهداشت محلی اتخاذ گردد.

ایمنی و پیشگیری

ویروس هاری فقط یک تیپ آنتی‌ژنی دارد. بیش از ۹۹ درصد عفونت‌های انسان و پستانداران که علایم آشکاری دارند، منجر به مرگ می‌شوند. از آنجا که زنده ماندن پس از بیماری هاری



Photo/CDC

A B

شکل ۳-۴۲. آزمایش هیستولوژیک بافت سیستم عصبی مرکزی گرفته شده از جسدی که احتمال دارا بودن عفونت هاری در آن وجود دارد. رنگ‌آمیزی ائوزین و هماتوکسیلین نشان‌دهندهٔ وجود انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی مغزی به نام اجسام نگری است (شکل A). آنتی‌ژن ویروس هاری پس از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی، با رنگ قرمز نشان داده شده است (شکل B).

جدول ۳-۴۲. توصیه برای پیشگیری از بیماری هاری بعد از تماس با ویروس

توصیه‌های زیر فقط جهت راهنمایی است. در به‌کارگیری این توصیه‌ها باید گونه حیوان، شرایط گازگرفتن یا سایر عوامل آلودگی، وضعیت واکسیناسیون حیوان و وجود هاری در منطقه را در نظر داشت. در صورت نیاز به پیشگیری باید با سازمان‌های بهداشت منطقه‌ای مشورت کرد.

نوع حیوان	ارزیابی حیوان	درمان فرد آلوده[1]
اهلی		
سگ، گربه و موش خرما	سالم و قابل دسترسی، به مدت ۱۰ روز باید تحت نظر گرفت	به جز مواردی که حیوان علایم بیماری هاری را نشان می‌دهد به درمان خاصی نیاز نیست
	مشکوک یا مبتلا به بیماری هاری	شروع فوری پروفیلاکسی
	نامشخص (فرار کرده است)	مشاوره با سازمان بهداشت منطقه‌ای
وحشی		
راسو، راکون، خفاش، روباه، شغال، سایر گوشتخواران	حیوان را بعنوان هار تلقی‌کنید مگراینکه تستهای آزمایشگاهی سالم‌بودن حیوان را اثبات نمایند	شروع فوری واکسیناسیون
سایر حیوانات		
چهارپایان اهلی، جوندگان و پستانداران جونده (خرگوش و خرگوش صحرایی Hare)	در هر مورد باید با توجه به شرایط، تصمیم گرفت و با سازمان بهداشت منطقه‌ای در صورت نیاز به پیشگیری هاری مشورت نمود. پیشگیری از بیماری هاری در موارد گاز سنجاب، هامستر، خوکچه هندی، موش صحرایی، موش خرما، موش و سایر جوندگان، خرگوش و خرگوش صحرایی (Hare) تقریباً نیازی نیست.	

1. پیشگیری شامل شستشو و تمیز نمودن تمامی زخم‌ها و گازگرفتگی‌ها بلافاصله و به طور کامل با آب و صابون، همچنین تجویز ایمونوگلوبولین خرگوشی و واکسیناسیون (منبع 1 :(MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008, 57 (RR-3).

بسیار نادر است، بنابراین افراد در معرض خطر باید مصون گردند و ماهیت و خطرات هر نوع تماس باید ارزیابی شود.در افرادی که احتمال تماس خطرناک وجود دارد، باید اقدامات لازم جهت پیشگیری انجام شود (جدول ۳-۴۲). به دلیل اینکه پس از آغاز بیماری، درمان هیچ فایده‌ای ندارد، بنابراین درمان فوری بعد از آلودگی اهمیت به سزایی دارد. پس از تماس با حیوان آلوده به ویروس هاری باید اقدامات تمیزکردن فوری و کامل تمامی زخم‌ها با آب و صابون، تجویز ایمونوگلوبولین هاری، پیشگیری مانند واکسیناسیون انجام شود.

الف) پاتوفیزیولوژی پیشگیری از بیماری هاری با واکسن

احتمالاً ویروس هاری باید در عضلات نزدیک محل ورود تکثیر یابد تا تعداد ویروس برای ایجاد عفونت در سیستم عصبی مرکزی به میزان مناسب برسد. چنان چه بلافاصله واکسن ایمونوژن یا آنتی‌بادی تجویز گردد، از تکثیر ویروس و تهاجم آن به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌شود. قبل از اینکه سیستم عصبی مرکزی مورد حمله ویروس قرار گیرد، آنتی‌بادی‌های ضد هاری که برای ایجاد ایمنی غیرفعال تجویز می‌گردند،سبب خنثی‌کردن تعدادی از ویروس‌های تلقیح شده می‌گردندو به واکسن فرصت مناسبی جهت تحریک تولید آنتی‌بادی‌فعال به منظور جلوگیری از ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی می‌دهند. از این رو پیشگیری قبل از تماس از ایجاد هاری بالینی جلوگیر خواهد نمود.

ب) انواع واکسن‌ها

تمامی واکسن‌هایی که در انسان مورد استفاده قرار می‌گیرند، تنها دارای ویروس هاری غیرفعال می‌باشند. دو نوع واکسن در آمریکا موجود است و در سایر کشورها واکسن‌های دیگری مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ایالت متحده آمریکا ایمنی و اثربخشی هر دو نوع واکسن یکسان می‌باشد.

۱. واکسن سلول دیپلوئید انسانی (HDCV). برای تهیه محلولی از ویروس هاری که عاری از بافت عصبی و پروتئین‌های خارجی باشد. ویروس هاری در رده سلولی دیپلوئید انسانی MRC-5 کشت داده می‌شود. سپس فرآورده‌های ویروسی با اولترافیلتراسیون تغلیظ می‌شود و با بتاپروپیولاکتون غیرفعال می‌گردند. در اثر استفاده از این واکسن هیچ‌واکنش افزایش حساسیت یا آنسفالیت گزارش نشده است.در آمریکا از سال ۱۹۸۰ این واکسن مورد استفاده قرار گرفته است.

۲. واکسن خالص‌شده از سلول جنین جوجه (PCEC). این واکسن از ویروس هاری سویهٔ Fluny LEP فیکس شده و با کشت در فیبروبلاست‌های جوجه تهیه شده است. این ویروس توسط بتاپروپیولاکتون غیر فعال شده و از طریق سانتریفیوژ ناحیه‌ای تخلیص می‌گردد. در آمریکا از سال ۱۹۹۷ این واکسن موجود می‌باشد.

یک واکسن نوترکیب که از واکسینا ویروس حامل ژن گلیکوپروتئین سطحی هاری تشکیل شده است به طور موفقیت‌آمیزی حیوانات را پس از تجویز خوراکی کاملاً ایمن نموده است. امکان دارد تا این واکسن در واکسیناسیون چه مخازن وحشی و چه حیوانات اهلی ارزشمند ارزیابی گردد.

ج) انواع آنتی‌بادی هاری

۱. ایمونوگلوبولین ضدهاری انسانی (HRIG). با استفاده‌از اتانول سرد از پلاسمای افرادی که به خوبی ایمن شده‌اند،این فرآورده گاماگلوبولینی تهیه می‌شود. عوارض جانبی ایمونوگلوبولین انسانی نسبت به سرم ضد هاری اسب‌کمتر است.

۲. آنتی‌بادی‌های سرمی اسب. این آنتی بادی‌ها از تغلیظ سرم تهیه شده از اسب‌های ایمن شده با ویروس هاری به دست می‌آیند. در کشورهایی که HRIG موجود نباشد، این فرآورده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

د) پیشگیری قبل از آلودگی

پیشگیری برای افرادی توصیه می‌شود که به علت تماس با ویروس هاری (مانند کارکنان آزمایشگاه‌های تحقیقاتی و تشخیص، کاشفین غار) یا به علت تماس با حیوانات هار (مانند دامپزشکان، محافظین حیوانات و اشخاصی که در طبیعت وحش زندگی می‌کنند) در معرض ابتلا به بیماری هاری هستند. هدف به دست‌آوردن سطح آنتی‌بادی حفاظتی از طریق تجویز واکسن قبل از آلوده شدن می‌باشد. پیشنهاد می‌شود که در اشخاص واکسینه شده تیترهای آنتی‌بادی به طور دوره‌ای اندازه‌گیری شود و در صورت نیاز دوز یادآور تجویز گردد.

هـ) پیشگیری بعد از آلودگی

اگرچه در آمریکا سالانه صفر تا پنج مورد بیماری هاری گزارش می‌شود، اما در اثر حمله ناشی از حیوانات و احتمال خطر آلودگی با ویروس، بیش از ۲۰ هزار مورد تحت درمان قرار می‌گیرند. اتخاذ تصمیم مناسب در مورد تجویز آنتی‌بادی ضد هاری و

واکسن هاری به عوامل زیر بستگی دارد: ۱) ماهیت حیوان مهاجم (گونه، وضعیت سلامتی، وحشی یا اهلی) و وضعیت واکسیناسیون ۲) در دسترس‌بودن حیوان جهت بررسی آزمایشگاهی (تمام موارد گازگرفتگی توسط حیوانات وحشی و خفاش‌ها به تجویز واکسن و ایمونوگلوبولین هاری نیاز دارند). ۳) وجود ویروس هاری در منطقه ۴) روش حمله (تحریکی یا بدون تحریک) ۵) شدت گازگرفتگی و آلودگی فرد با بزاق حیوان هار ۶) توصیه‌های سازمان بهداشت منطقه‌ای (جدول ۳-۴۲). فهرست پروفیلاکسی قبل از آلودگی شامل تجویز ایمونوگلوبولین هاری و واکسن توسط مراکز کنترل بیماری و پیشگیری و سازمان‌های بهداشت منطقه‌ای می‌باشد.

اپیدمیولوژی

بیماری هاری به شکل زئونوتیک و به دو شکل شهری و اهلی در حیوانات وجود دارد. در سراسر جهان سالانه حداقل ۵۰ هزار مورد مرگ به علت هاری انسانی رخ می‌دهد، گرچه در برخی کشورها، گزارش نشده است. در کشورهای در حال توسعه تقریباً تمام موارد مرگ ناشی از هاری (بیش از ۹۹ درصد) رخ می‌دهد و ۹۰ درصد مرگ‌های ناشی از هاری در آسیا اتفاق می‌افتد. در این کشورها که بیماری هاری هنوز به صورت آندمیک وجود دارد، اکثر موارد بیماری هاری در انسان ناشی از گازگرفتگی توسط سگ هار می‌باشد. کودکان ۱۵-۵ ساله در معرض خطر ابتلا به بیماری هاری می‌باشند. تخمین می‌زنند که سالانه حدود ۱۵ میلیون نفر و اکثراً در چین و هند بعد از آلودگی درمان پروفیلاکسی دریافت می‌کنند.

در کشورهایی مانند آمریکا، کانادا و اروپا که بیماری هاری سگها کنترل شده است، موارد خیلی کمی از بیماری ناشی از گازگرفتگی سگ‌های هار گزارش می‌شود. موارد بیماری هاری‌انسانی در این کشورها ناشی از گازگرفتن حیوانات وحشی (به ویژه راکون، راسو، روباه و خفاش) بوده و یا در بین مسافرانی‌که توسط حیوان آلوده در مناطق دیگر گاز گرفته شده‌اند، مشاهده می‌شود. انتقال ویروس هاری از خفاش‌ها به حیوانات اهلی جدی‌ترین مشکل در آمریکای لاتین می‌باشد. افزایش موارد بیماری در حیات وحش، در آمریکا و برخی از کشورهای پیشرفته، نسبت به سگ‌ها و گربه‌ها برای انسان خطرناک‌تر است.

میزان بروز هاری در آمریکا به دلیل کنترل موفق هاری در سگ‌های اهلی به کمتر از ۳ مورد در سال در دو دههٔ اخیر کاهش یافته است.

در افتراق سویه‌های مختلف از منابع مختلف حیوانی آنالیز آنتی‌ژنی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و آنالیز توالی نوکلئوتیدی (تعیین ژنوتیپ) کمک شایانی می‌کند. در آمریکا ۳۲ مورد بیماری هاری انسانی از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۱ شناسایی گردید و ثابت شد که بیش از ۹۵ درصد موارد هاری کسب شده از سگ‌های اهلی ناشی از آلودگی از طریق خفاش‌ها بوده است. در $\frac{8}{9}$ بیمارانی که از خارج به آمریکا سفر کرده بودند آلودگی ناشی از سویه‌های سگی گزارش گردید.

در آمریکا راکون‌ها مخزن مهمی برای هاری انسان هستند و اکنون بیش از نیمی از موارد هاری حیوانی در راکون‌ها اتفاق می‌افتد. تصور بر این است که در دهه ۱۹۷۰ شیوع بیماری هاری راکون به دلیل ورود راکون‌های آلوده از جنوب شرقی آسیا به مناطق مرکزی آتلانتیک، بود. در حال حاضر، اپیدمی ناشی از هاری در راکون‌ها انتشار یافته و مناطق شرقی آمریکا تا کانادا را دربر می‌گیرد.

خفاش‌ها مشکل خاصی را در بیماری هاری ایجاد نموده‌اند، زیرا این حیوانات به ظاهر سالم حامل ویروس هاری می‌باشند و در این حالت از طریق بزاق، ویروس را دفع و به سایر حیوانات از جمله خفاش‌های دیگر و انسان منتقل می‌کنند. در میان موارد هاری انسانی در ایالات متحده آمریکا که گونه‌های مرتبط با خفاش نقش دارند، اکثر موارد ناشی از خفاش‌های نقره‌ای Pipistrelle شرقی می‌باشند. با وجود این،تنها ۲ مورد سابقهٔ گازگرفتگی توسط خفاش ذکر شده، زیرااکثر موارد آلودگی با خفاش‌ها شناسایی نمی‌گردند. در برخی از کشورها خفاش‌های میوه‌خوار مهاجر به عنوان مخزن برای‌انسان و حیوانات عمل می‌کنند. بیماری هاری خفاش‌ها دراوایل بیماری، در حیوانات خاکزی در مناطق جدید حائز اهمیت است. در استرالیا که سال‌ها فاقد ویروس هاری شناخته می‌شد، در سال ۱۹۹۶ ویروس در خفاش‌های میوه‌خوار مشاهده شد. تمامی اشخاصی که توسط خفاش‌ها گاز گرفته می‌شوند،به منظور پیشگیری باید پروفیلاکسی بعد از آلودگی رادریافت نمایند.

به ندرت بیماری هاری از فردی به فرد دیگر منتقل می‌گردد. انتقال ویروس هاری از طریق پیوند قرنیه تنها مورد اثبات شده می‌باشد که قرنیه متعلق به فردی بوده که به علت بیماری نامشخص سیستم عصبی مرکزی فوت کرده بود. حدود ۸۰-۵۰ روز بعد از پیوند، شخص دریافت‌کننده در اثر ابتلا به بیماری هاری جان خود را از دست داد. اولین مورد اثبات شده از انتقال بیماری هاری توسط پیوند عضو در سال ۲۰۰۴ در ایالات متحده اتفاق افتاد. کبد و کلیه‌های یک شخص به چند نفر پیوند شد.

همه افراد پس از ۷–۵ هفته فوت شدند و توافق شد که مرگ آنها به علت هاری بوده است. از آنجا که ویروس هاری وارد خون نمی‌شود احتمالاً انتقال از طریق بافت عصبی اندام پیوند شده صورت می‌گیرد. از طریق بزاق بیمار مبتلا به هاری ممکن است این ویروس به پرستاران منتقل شود؛ اما انتقال از این طریق هنوز اثبات نشده است.

درمان و کنترل

برای بیماری هاری هیچ درمان موفقی وجود ندارد. درمان علامتی ممکن است طول عمر فرد را افزایش دهد، اما این بیماری تقریباً همیشه به مرگ منجر می‌شود.

از نظر تاریخی در کنترل بیماری هاری فرآیندهای کلیدی متعددی نقش داشته‌اند که شامل: تهیه واکسن هاری (۱۸۸۵)، شناسایی اجسام نگری (۱۹۰۳)، استفاده از واکسن هاری برای سگ‌ها (دههٔ ۱۹۴۰)، افزودن ایمونوگلوبولین ضد هاری به واکسیناسیون انسانی پس از آلودگی (۱۹۵۴)، رشد ویروس هاری در کشت سلولی (۱۹۵۸) و انجام تست‌های تشخیصی آنتی‌بادی فلورسنت (۱۹۵۹) می‌باشد.

برای تمام افرادی که با حیوانات هار مواجه هستند، واکسیناسیون قبل از آلودگی توصیه می‌شود. واکسیناسیون بخصوص برای دامپزشکان، محافظین حیوانات، کارکنان آزمایشگاه و کاشفین غار کاربرد داشته و حائز اهمیت است. افرادی که به کشورهای در حال توسعه که برنامه کنترل بیماری‌هاری به طور مناسبی اجرا نمی‌شود مسافرت می کنند و مدت اقامت آنها بیش از ۳۰ روز می‌باشد، به منظور پیشگیری از بیماری هاری باید برنامه پیشگیری قبل از آلودگی را دریافت نمایند. باید تأکید کرد پیشگیری که قبل از آلودگی‌فرد انجام می‌شود لزوم پیشگیری سریع بعد از آلودگی رامنتفی نمی‌سازد.

کشورهای ایزوله‌ای مانند بریتانیای بزرگ که هاری در بین حیوانات وحشی آنها وجود ندارد، می‌توانند در مورد سگ و سایر حیوانات دست‌آموزی که به آن کشور وارد می‌شود، از روش‌های قرنطینه استفاده کنند و از ورود بیماری به کشور خود ممانعت نمایند. در کشورهایی که هاری در سگ‌ها وجود دارد، حیوانات ولگرد باید از بین بروند. همچنین واکسیناسیون سگ‌ها و گربه‌ها دست‌آموز باید اجباری گردد. در کشورهایی که بیماری هاری در حیوانات وحشی شایع است و حیوانات اهلی، دست‌آموز و وحشی باهم در تماس هستند. تمامی حیوانات اهلی و دست‌آموز باید واکسینه گردند.

در اروپا جهت کنترل بیماری هاری در روباه‌ها واکسن خوراکی حاوی گلیکوپروتئین نوترکیب ویروس هاری (V-RG) تاثیر زیادی داشته است. در ایالت متحده آمریکا جهت کنترل بیماری هاری در حیات وحش واکسن خوراکی به صورت تله‌گذاری مفید بوده است.

عفونت‌های رابدوویروسی نوپدید

یک طغیان کوچک از تب خونریزی دهنده ویروسی در آفریقای مرکزی در سال ۲۰۰۹ با یک رابدوویروس جدید به نام باس–کنگو ویروس (Bas-Congo virus) مرتبط بود. دو بیمار فوت کردند و دو کارمند مراقبت بهداشتی زنده ماندند، این امر پتانسیل انتقال فرد– به– فرد آنرا مشخص نمود. منشأ احتمالی آن نامعلوم است و هیچ مورد دیگری از آن تا به حال گزارش نشده است.

بیماری بورنا (Borna disease)

بیماری بورنا نوعی‌بیماری سیستم عصبی‌مرکزی در اسب‌ها و گوسفندان در نواحی مشخصی از آلمان می‌باشد که با اختلالات رفتاری همراه بوده و در نهایت به مرگ منجر می‌شود.ارتشاح سلول‌های التهابی در مغز وجود دارد. این اختلال با واسطهٔ ایمنی می‌باشد.

ویروس بیماری بورنا (BDV) ویروسی حاوی پوشش، RNA بدون قطعه، زنجیر منفی می‌باشد و در خانواده بورنا ویریده قرار دارد (جدول ۴–۴۲). نسخه‌برداری و تکثیر ژنوم ویروس BDV که ویروس جدیدی است و ژنوم آن متشکل از RNA پلاریته منفی است در هسته سلول میزبان انجام می‌شود و از روش پردازش RNA (RNA splicing) برای تنظیم بیان ژن استفاده می‌کند. ویروس بیماری بورنا خاصیت سیتولیتیک نداشته و به سیستم عصبی گرایش زیادی دارد و عفونت‌های پایداری ایجاد می‌کند.تنها یک سروتیپ شناخته شده از ویروس بیماری بورنا وجود دارد. در گونه‌های میزبانی تیترهای آنتی‌بادی خنثی‌کننده به میزان کمی تولید می‌شوند.

بسیاری از گونه‌ها از جمله انسان ممکن است توسط بورنا ویروس آلوده گردند. اطلاعات سرولوژی و یا RT-PCR نشان می‌دهد که ویروس بیماری بورنا ممکن است با اختلالات عصبی – روانی در انسان‌ها همراه باشد، اگرچه این یافته‌های مورد بحث هستند و نقش BDV در ایجاد پاتوفیزیولوژی برخی از اختلالات ذهنی در انسان مشخص نشده است.

جدول ۴-۴۲. خصوصیات مهم بورناویروس‌ها

ویریون: کروی، به قطر ۹۰ نانومتر

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، پیوسته و پلاریته - منفی، اندازهٔ ۸/۹ کیلوباز و وزن مولکولی ۳ میلیون دالتون

پروتئین‌ها: ۶ پروتئین ساختمانی دارد

پوشش: دارد

تکثیر: در هسته و محل تکامل مشخص نیست

خصوصیات بارز:

طیف وسیع میزبانی

گرایش به دستگاه عصبی

موجب ناهنجاری‌های عصبی - رفتاری می‌گردد

عفونت‌های ویروسی آهسته و بیماری‌های ناشی از پریون

برخی از بیماری‌های مزمن و تخریب کنندهٔ سیستم عصبی مرکزی، عفونت‌های ویروسی پایدار، مزمن یا آهسته‌ای درانسان ایجاد می‌کنند. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به پان‌آنسفالیت اسکلروزدهندهٔ تحت حاد (SSPE) و لکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیش‌رونده (PML) اشاره کرد. بیماری‌های دیگری مانند کورو و کروتز فلدت - ژاکوب توسط عوامل مسری غیرمتداولی به نام پریون ایجاد می‌شوند (جدول ۵-۴۲).بیماری‌های عصبی پیشرونده خاص از این‌عوامل ممکن است پس از دوره کمون چند ساله قبل از آشکارشدن تظاهرات بالینی این عفونت‌ها، ایجاد گردد (جدول ۵-۴۲).

عفونت‌های ویروسی آهسته

الف) ویزنا (Visna)

ویروس ویزنا و ویروس‌های مولد پنومونی پیشرونده (Maedi) با یکدیگر تشابه زیادی دارند و در گوسفندان عفونت‌های آهسته ایجاد می‌کنند. به دلیل شباهت‌های ساختمانی این ویروس‌ها را در گروه رتروویروس‌ها (زیرخانواده لنتی‌ویرینه) طبقه‌بندی می‌کنند (فصل ۴۴ مراجعه شود).

ویروس ویزنا موجب گرفتاری تمامی اعضای بدن گوسفندان آلوده می‌گردد. با وجود این تغییرات پاتولوژیکی عمدتاً محدود به مغز، ریه و سیستم رتیکولوآندوتلیال می‌باشد. پس از ایجاد عفونت ضایعات التهابی به سرعت در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود، اما معمولاً دوره کمون طولانی (ماه‌ها یا سال‌ها) قبل از ظهور علایم عصبی ظاهر می‌شود. پیشرفت بیماری می‌تواند سریع (هفته‌ها) یا آهسته (سال‌ها) باشد.

از حیوان آلوده هنگامی که مقدار کمی ویروس عفونی وجود دارد، می‌توان ویروس را به دست آورد. تنوع آنتی‌ژنی در طی عفونت‌های پایدار طولانی‌مدت اتفاق می‌افتد. برخی از موتاسیون‌ها در ژن ساختمانی کدکننده گلیکوپروتئین‌های ویروسی اتفاق می‌افتد. حیوانات آلوده آنتی‌بادی‌هایی علیه ویروس تولید می‌کنند.

ب) پان‌آنسفالیت اسکلروزدهندهٔ تحت حاد (SSPE)

در نوجوانان بیماری نادری ایجاد می کند که با تخریب تدریجی و پیشرونده میلین در سیستم عصبی مرکزی همراه می‌باشد و سرانجام منجر به مرگ می‌گردد (به فصل ۴۰ مراجعه شود)، در نورون‌ها و سلول‌های گلیال تعداد زیادی از ساختمان‌های نوکلئوکپسید ویروسی تولید می‌شوند. ژن‌های ویروسی که پروتئین‌های پوششی را کد می‌کنند بیان محدود دارند، بنابراین ویروس در سلول‌های عصبی آلوده، فاقد پروتئین‌های ضروری برای تولید ذرات عفونی می‌باشد. تیترهای بالایی از آنتی‌بادی ضد سرخک در سرم بیماران مبتلا به SSPE مشاهده می‌شود، اما اغلب آنتی‌بادی علیه پروتئین M وجود ندارد. در سلول‌های مغزی کاهش فعالیت نسخه‌برداری ویروس سرخک در ایجاد عفونت پایدار که به SSPE منجر می‌گردد اهمیت دارد.

ج) لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML)

ویروس JC که عضوی از خانواده پولیوماویریده است (فصل ۴۳ مراجعه شود)، عامل اتیولوژیک لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده است که یک عارضهٔ سیستم عصبی مرکزی بوده و در برخی افراد دچار سرکوب سیستم ایمنی رخ می‌دهد. زمانی این بیماری به ندرت اتفاق می‌افتاد، اما در حال حاضر به میزان زیادی در مبتلایان به ایدز (حدود ۵ درصد) دیده می‌شود. با این وجود داروهای ضد ویروسی از سرعت پیشروی عفونت‌های ویروس نقص سیستم ایمنی انسان می‌کاهند و در تعداد کمی این بیماران، بیماری پیشرفت می‌کند. لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده نیز یک عارضه نادر برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی برای بیماری‌هایی مثل مالتیپل اسکلروزیس (MS) است. در مبتلایان به لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده تخریب میلین در سیستم

جدول ۵-۴۲. بیماری‌های ویروسی آهسته و پریونی

بیماری	عامل	میزبان‌ها	دوره کمون	ماهیت بیماری
بیماری‌های انسان				
پان‌آنسفالیت اسکلروزدهندهٔ تحت حاد	واریته‌ای از ویروس سرخک	انسان	۲۰-۲ سال	پان‌آنسفالیت اسکلروزدهنده مزمن
لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده	پولیوماویروس ویروس JC	انسان	سال‌ها	تخریب میلین سیستم عصبی مرکزی
کروتزفلدت - ژاکوب	پریون	انسان، شمپانزه‌ها، میمون‌ها	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی شکل
CJD[1] متغیر	پریون	انسان، چهارپایان	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی شکل
کورو	پریون	انسان، شمپانزه‌ها، میمون‌ها	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی شکل
بیماری‌های حیوانات				
ویزنا	رتروویروس	گوسفند	ماه‌ها تا سال‌ها	تخریب میلین سیستم عصبی مرکزی
اسکراپی	پریون	گوسفند، بز، موش	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل
آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی	پریون	گاو	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل
آنسفالوپاتی مسری در سمور	پریون	سمور و سایر حیوانات	ماه‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل
بیماری تحلیل برنده مزمن	پریون	گوزن‌های دورگه، الک (elk)	ماه‌ها تا سال‌ها	آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل

۱- در ارتباط با مواجهه با مواد آلوده شده با آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی.

عصبی مرکزی به دلیل فعالیت مجدد و همانندسازی ویروس JC در زمانی است که سیستم ایمنی، تضعیف گشته است.

آنسفالوپاتی‌های اسفنجی‌شکل مسری (بیماری‌های پریون)

ویژگی‌های پاتولوژیک مشابهی در بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ سیستم عصبی مرکزی مانند بیماری‌های کورو[1]، کروتز فلدت ژاکوب[2] و سندرم Gerestmann-Straussler-Scheinker و بیماری بی‌خوابی کشنده خانوادگی در انسان، بیماری اسکراپی در گوسفند، و آنسفالوپاتی مسری در سمورها، آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی دیده می‌شود. این بیماری‌ها را آنسفالوپاتی‌های اسفنجی‌شکل مسری می‌نامند. عامل ایجاد کننده این بیماری‌ها، عوامل معمول ویروسی نیستند، زیرا عفونت‌زایی آنها با پروتئین فاقد اسید نوکلئیک در ارتباط می‌باشد. اصطلاح پریون برای نامگذاری این گروه جدید پیشنهاد شده است.

به نظر می‌رسد مکانیسم‌های بیماریزایی انواع مختلف پریون مشابه باشند. محدودیت‌های گونه‌ای برای تمامی آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل مسری وجود دارد، اما برخی از پریون‌ها چنین محدودیت‌هایی ندارند. این بیماری‌ها با اکتساب پروتئین‌های پریون دارای پیچش نامتجانس که قادر به تجمع‌سازی و تا خوردن نامناسب پروتئین طبیعی سلولی پریون، که در بافت مغز بیان می‌گردد، می‌باشند در ارتباطند.

این عوامل معمولاً به روش‌های استاندارد غیرفعال‌سازی مقاومند. آنها به تیمار با فرمالدئید (۳/۷ درصد)، اوره (۸ مولار)، حرارت خشک، جوشاندن، اتانول (۵۰ درصد)، پروتئازها، داکسی‌کولات (۵ درصد) و پرتوهای یونیزان مقاوم می‌باشند. با وجود این به فنل (۹۰ درصد)، سفید کننده‌هایی که در منزل استفاده می‌شوند، اتر، سود (۲ نرمال)، دترجنت‌های قوی (سدیم دودسیل سولفات ۱۰ درصد) و اتوکلاو کردن (یک ساعت در حرارت ۱۲۱°C) حساسند. گوانیدین تیوسیانات در حذف آلودگی از تجهیزات پزشکی و دستگاه‌ها بسیار مؤثر است.

علایم تشخیصی متعددی برای بیماریهایی که توسط این عوامل غیرمعمول ایجاد می‌شوند، وجود دارد. اگرچه عامل اتیولوژیک از هر عضوی قابل جداسازی است، اما بیماری محدود به سیستم عصبی است. تظاهرات اصلی شامل تغییرات اسفنجی‌شکل و تخریب عصبی می‌باشد، پلاک‌های آمیلوئید

1- Kuru
2- CJD

ممکن است وجود داشته باشد. قبل از ظهور علایم بالینی دوره‌های کمون طولانی (ماه‌ها تا سال‌ها) وجود دارد و بعد از آن، آسیب پیشرونده و مزمن (هفته‌ها تا سال‌ها) بروز می‌کند. این بیماری‌ها همیشه کشنده می‌باشند و بهبودی یا تسکین موقتی مشاهده نشده است. میزبان هیچگونه پاسخ التهابی و ایمنی نشان نمی‌دهد (این عوامل به نظر نمی‌رسد که آنتی‌ژنیک باشند)، هیچ اینترفرونی تولید نمی‌شود و بر روی عملکرد سلول‌های B یا T میزبان اثری ندارد. مهار سیستم ایمنی هیچ اثری روی بیماریزایی ندارد. گرچه، التهاب مزمن القاء شده توسط فاکتورهای دیگر (ویروس‌ها، باکتری‌ها، اتوایمنی) ممکن است بیماریزایی پریون را تحت تأثیر قرار دهد. پریون‌ها در اندام‌هایی که التهاب مزمن لنفوسیتی دارند، تجمع می‌یابند. هنگامی که همزمان با نفریت باشند، عوامل پریونی در ادرار دفع می‌شوند.

الف) اسکراپی (Scrapie)

در حساسیت حیوانات مختلف نسبت به اسکراپی تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای وجود دارد. حساسیت حیواناتی که به طور تجربی به اسکراپی آلوده شده‌اند، از صفر تا بیش از ۸۰ درصد در گوسفندان متفاوت است؛ در حالی که بزها تقریباً نسبت به این بیماری ۱۰۰ درصد حساسیت دارند. انتقال اسکراپی به موش و هامستر که دوره کمون کوتاهی دارند مطالعه بیماری را آسان‌کرده است.

در مراحل اولیه بیماری می‌توان از بافت لنفوئیدی عامل بیماری را به دست آورد، اما فقط در مغز، طناب نخاعی و چشم (تنها مکانی که تغییرات پاتولوژیکی مشاهده می‌شوند) تیترهای بالای آنتی بادی ضد این عامل دیده می‌شود. پروتئین پریون در گوسفندان مبتلا به اسکراپی با سلول‌های B گردش خون می‌باشند. در مغز، قبل از ظهور علایم عصبی بیشترین تیتر آنتی‌بادی ایجاد می‌شود. بیماری با ایجاد پلاک‌های آمیلوئید در سیستم عصبی مرکزی حیوانات آلوده مشخص می‌شود. این نواحی مراکز تجمع مواد پروتئینی خارج سلولی می‌باشند و با قرمز کنگو رنگ‌آمیزی می‌شوند.

از مغز حیوانات آلوده به اسکراپی پروتئین مقاوم به پروتئاز با وزن مولکولی ۳۰-۲۷ کیلودالتون تخلیص شده و پروتئین پریونی (PrP) نامگذاری شده است. فرآورده‌های حاوی PrP و بدون اسید نوکلئیک، عفونی می‌باشند. PrP از پروتئین بزرگتر کد شده میزبانی به دست می‌آید که یک پروتئین تغییر یافته پروتئین سلولی طبیعی (PrP^c) می‌باشد. این پروتئین یک پروتئین غشایی متصل به گلیکولیپید است. در مغز آلوده سطح PrP^{Sc} افزایش می‌یابد، زیرا این پروتئین به تجزیه مقاوم می‌باشد. حساسیت ژنتیکی با ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در ژن PrP^c مرتبط می‌باشد. موش‌هایی که از نظر ژنتیکی فاقد ژن PrP^c می‌باشند، به بیماری اسکراپی ناشی از عوامل پریونی مقاوم هستند. برای تکثیر پریون یک مدل فضایی مطرح شده است که در آن PrP^{Sc}، با PrP^c یک هترودیمر تشکیل می‌دهد و پس از تاخوردن مجدد، مشابه PrP^{Sc} می‌گردد. هنوز مشخص نیست که این پروتئین جزء ساختمانی ضروری عامل عفونی است یا یک فرآورده پاتولوژی است که در هنگام بیماری تجمع می‌یابد. در سال‌های اخیر برخی مطالعات پریون‌های مصنوعی را در شرایط in vitro ایجاد کرده‌اند که در هنگام تلقیح به محیط in vivo ایجاد بیماری می‌نمایند. این مطلب اشاره بر این نکته دارد که پریون‌ها، پروتئین‌هایی عفونت‌زا می‌باشند.

ب) بیماری کورو و کروتز فلدت - ژاکوب کلاسیک

بیماری کورو و کروتز فلدت - ژاکوب دو آنسفالوپاتی اسفنجی شکل انسانی می‌باشند. تلقیح بافت مغزی افراد فوت شده در اثر این دو بیماری پریونی به پریمات‌های غیرانسانی می‌تواند موجب ایجاد بیماری گردد. بیماری کورو فقط در افرادی که در کوهستان‌های شرق گینه نو زندگی می‌کنند، گزارش شده و به علت آداب و رسوم آدمخواری جسد بستگان گسترش یافت. از هنگامی که در این مناطق رسوم آدمخواری ممنوع شد، موارد بیماری نیز کاهش یافته است. بیماری کروتزفلدت - ژاکوب در انسان به طور تدریجی بروز می‌کند و با زوال پیشرونده عقل،عدم تعادل و میوکلونوس (Myoclonus) همراه بوده و طی ۱۲-۵ ماه به مرگ منجر می‌شود. در آمریکا و اروپا مواردتک‌گیر بیماری کروتزفلدت - ژاکوب تقریباً یک در هر میلیون فرد در سال می‌باشد و معمولاً افراد بالای ۵۰ سال را گرفتار می‌سازد. میزان بروز تقریبی این بیماری کمتر از یک مورد در هر ۲۰۰ میلیون نفر جمعیت زیر ۳۰ سال می‌باشد. با وجود این در افراد زیر ۳۰ سال نوعی بیماری جدید کروتزفلدت ژاکوب مرتبط با BSE اتفاق می‌افتد.

دو شکل خانوادگی بیماری کروتزفلدت - ژاکوب شامل سندرم Gerstmann-Straussler-Scheinker و بیماری بی‌خوابی کشنده خانوادگی می‌باشند. این بیماری‌ها نادر بوده (۱۵-۱۰ درصد از موارد بیماری کروتزفلدت - ژاکوب) و در اثر توارث موتاسیون در ژن PrP صورت می گیرد.

بیماری کروتزفلدت - ژاکوب از طریق هورمون رشد تهیه شده غده هیپوفیز اجساد آلوده انسان، پیوند قرنیه، وسایل جراحی

آلوده و از طریق پیوندهای سخت شامه جسد به منظور ترمیم ضایعات جمجمه‌ای به طور تصادفی منتقل شده است. اشخاص دریافت کننده پیوند سخت شامه آلوده، حداقل به مدت ۲۰ سال بعد از پیوند خطر ابتلا به بیماری کروتزفلدت - ژاکوب را داشته‌اند. انتقال بیماری کروتزفلدت - ژاکوب از طریق خون یا فرآورده‌های خونی گزارش نشده است.

ج) آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی و واریانت جدید کروتز فلدت - ژاکوب

در سال ۱۹۸۶ در بریتانیای کبیر نوعی بیماری مشابه اسکراپی به نام آنسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی (BSE) یا بیماری جنون گاوی گزارش شد. این اپیدمی در گاو و بدنبال مصرف غذای حاوی استخوان‌های گوسفندان آلوده به اسکراپی و جسد گاوهای آلوده به BSE رخ داد. در سال ۱۹۸۸ مصرف این غذاها برای گاوها ممنوع شد. در سایر کشورهای اروپایی نیز بیماری جنون گاوی گزارش گردید. در سال ۱۹۹۳ اپیدمی بیماری جنون گاوی در بریتانیای کبیر به اوج خود رسید. برآورد شد که بیش از یک میلیون از احشام آلوده شده‌اند. انسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی در سایر کشورهای اروپایی نیز یافت شده است. در سال ۱۹۹۶ در انگلستان نوع جدیدی از بیماری کروتز فلدت - ژاکوب در افراد جوان‌تر با ضایعات پاتولوژیک متمایز و مشابه BSE گزارش شد. امروزه پذیرفته شده است که اشکال واریانتی جدید CJD و BSE توسط یک عامل مشترک ایجاد شده‌اند، که نشان می‌دهد عامل BSE بیش از این، انسان‌ها را آلوده نموده است. تا سال ۲۰۰۶، ۱۵۰ مورد ابتلا با واریانت جدید کروتزفلدت - ژاکوب در انگلستان شناسایی شد و بیشتر افراد مبتلا جان خود را از دست دادند. به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم اختصاصی در سنتز آمینواسید پروتئین پریونی انسان حساسیت نسبت به بیماری را تحت تأثیر قرار دهد.

د) بیماری تحلیل برنده مزمن (Chornic wasting disease)

یک بیماری مشابه اسکراپی بوده که در گوزن‌های دورگه و گوزن اِلک در آمریکا و کانادا گزارش شده است. احتمال انتقال بسیار بالاست اما شواهدی مبنی بر انتقال این بیماری به انسان وجود ندارد. قبل از ایجاد بیماری در آهو، عفونت در مدفوع آن شناسایی شده است. عامل بیماری دوباره به خاک برمی‌گردد و سپس توسط سایر آهوها و گوزن الک خورده می‌شوند.

هـ) بیماری آلزایمر (Alzheimer disease)

بین بیماری کروتز فلدت - ژاکوب و بیماری آلزایمر شباهت‌های نوروپاتولوژیک وجود دارد که از جمله آن، وجود پلاک‌های آمیلوئیدی می‌باشد. کوشش‌هایی که تاکنون جهت انتقال بیماری به پریمات‌ها یا جوندگان انجام گرفته، با موفقیت همراه نبوده است. ماده آمیلوئیدی که در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر وجود دارد، فاقد پروتئین PrP^{sc} می‌باشد.

خلاصه فصل

- هاری یک انسفالیت ویروسی است که تقریباً همیشه کشنده می‌باشد. این بیماری توسط ویروس RNAدار که به عنوان رابدوویروس طبقه‌بندی می‌گردد ایجادمی‌شود.
- از طریق گاز گرفتن، بیماری هاری از حیوان به انسان منتقل می‌گردد. دوره کمون بیماری بین ۱ هفته تا بیش از یک سال متغیر است.
- بیشتر مرگ و میرهای ناشی از هاری در سرتاسر جهان در آسیا و در نتیجه گاز گرفتن سگ‌های هار ایجاد می‌شود.در ایالات متحده بیشتر موارد انسانی از خفاش‌ها کسب شده است. راکون‌ها مسئول بیش از نیمی از موارد گزش شده از هاری‌های حیوانی در ایالات متحده می‌باشند.
- واکسن هاری کشته شده برای استفاده در انسان وواکسن ویروس زنده ضعیف شده برای ایمنی‌زایی در انسان موجود است.
- برای تشخیص عفونت هاری در انسان قبل از گسترش بیماری تستی وجود ندارد. برای هاری کلینیکی درمان موفقی وجود ندارد.
- پس از قرار گرفتن در معرض عوامل ایجاد بیماری،پیشگیری عبارتست از: تجویز آنتی‌بادی هاری، واکسن هاری و یا هر دو.
- پان‌آنسفالیت اسکلروزدهندهٔ تحت حاد بیماری نادر و کشندهٔ سیستم عصبی مرکزی است که توسط ویروس سرخک ایجاد می‌گردد.
- لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده بیماری نادر و معمولاً کشندهٔ سیستم عصبی مرکزی است که توسط ویروس JC پولیوما ویروس در افراد دارای نقص سیستم ایمنی ایجاد می‌شود.
- بیماری‌های پریون (آنسفالوپاتی‌های اسفنجی‌شکل مسری) توسط عامل غیر معمول که ویژگی‌های پروتئین‌های

عفونت‌زا را دارند ایجاد می‌شوند. بیماری‌های ایجاد شده توسط پریون عبارتست از: اسکراپی در گوسفند، بیمای کروتز فلدت - جاکوب در انسان و انسفالوپاتی اسفنجی‌شکل گاوی در چهارپایان («بیماری جنون گاوی»).

- عوامل پریونی به غیر فعال‌سازی مثلاً به فرمالدهید، جوشاندن و پرتوهای یونیزان مقاومند. پریون‌ها را می‌توان توسط سفیدکننده‌ها و اتوکلاو غیرفعال نمود.
- بیماری پیش‌روندهٔ عصبی ممکن است دوره کمون بسیار طولانی داشته باشد که طیف آن از ماه‌ها تا سال‌هامتغیر است.

سؤالات مروری

۱ - توسط کدامیک از عوامل زیر ویروس هاری به سرعت از بین می‌رود؟

(A) پرتوهای ماوراء بنفش
(B) حرارت ۵۶°C به مدت یک ساعت
(C) تیمار با اتر
(D) تیمار با تریپسین
(E) تمام موارد فوق

۲ - پریون‌ها به سرعت توسط کدام عامل زیر از بین می‌روند؟

(A) اشعه یونیزان　(B) فرمالدئید
(C) جوشاندن
(D) پروتئازها　(E) هیچ کدام

۳ - در سیتوپلاسم سلول‌های عصبی وجود اجسام انکلوزیونی ائوزینوفیلی بنام اجسام نگری، از مشخصه بارز کدام یک از عفونت‌های دستگاه عصبی مرکزی است؟

(A) بیماری بورنا　(B) هاری
(C) SSPE
(D) نوع جدید بیماری کروتزفلدت - ژاکوب
(E) آنسفالیت بعد از واکسن

۴ - در خصوص استفاده از واکسن هاری برای انسان کدامیک از گزینه‌های زیر صحیح است؟

(A) حاوی ویروس زنده تخفیف حدت یافته است.
(B) حاوی چندین تیپ آنتی‌ژنیک ویروس هاری است.
(C) می‌تواند موارد بالینی هاری را درمان کند.
(D) می‌تواند جهت پروفیلاکسی پس از تماس استفاده شود.
(E) در ارتباط با سندرم گیلن باره هستند.

۵ - مرد ۲۲ ساله‌ای در یک شهر کوچک مجاور لندن زندگی می‌کند. او علاقه خاصی به خوردن گوشت ران گاو دارد. این شخص به بیماری نورولوژیک شدید و پیشرونده مبتلا گردیده و علایم روانی، مخچه‌ای و زوال عقل دارد. تشخیص احتمالی آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی مطرح شده است. به نظر می‌رسد نوع جدید بیماری کروتزفلدت - ژاکوب در انسان‌ها و آنسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی توسط یک عامل ایجاد می‌گردند. در خصوص دو بیماری مذکور کدام گزینه صحیح می‌باشد؟

(A) یک عامل زمینه‌ساز مهار سیستم ایمنی است.
(B) این بیماری‌ها اختلالات عصبی تحلیل برنده با واسطه سیستم ایمنی می‌باشند.
(C) بین زمان تماس تا بروز علایم دورهٔ کمون طولانی چندماه تا چند سال وجود دارد.
(D) عامل بیماری تنها از دستگاه عصبی مرکزی میزبان آلوده قابل جداسازی است.
(E) در طول دورهٔ کمون پاسخ اینترفرون وجود دارد.
(F) تیتر پاسخ آنتی‌بادی علیه پروتئین PrP^{sc} بالا می‌باشد.

۶ - ویروس هاری طیف میزبانی وسیعی دارد و قادر است تمامی حیوانات خونگرم از جمله انسان‌ها را آلوده نماید. در رابطه با اپیدمیولوژی بیماری هاری کدام گزینه صحیح است؟

(A) بیشتر مرگ و میرهای ناشی از بیماری هاری در آفریقا رخ می‌دهد.
(B) در انگلستان موارد هاری انسانی ناشی از گازگرفتگی سگ می‌باشد.
(C) در آمریکا مخزن اکثر موارد بیماری هاری حیوانات اهلی‌می‌باشند.
(D) انتقال بیماری هاری از انسان به انسان، پرسنل پزشکی را با خطر جدی مواجه می‌کند.
(E) در آمریکا اکثر موارد هاری انسانی در دهه ۱۹۹۰ ناشی از هاری خفاشی بوده است.

۷ - در پلاک‌های آمیلوئید موجود در مغز آلودهٔ گوسفند و هامستر می‌توان عامل اسکراپی عفونی را مشاهده نمود. ژنوم این عامل عفونی چه نوع اسید نوکلئیکی دارد؟

(A) RNA تک‌رشته‌ای، پلاریته - منفی
(B) RNA عامل بیماری، کوچک‌ترین RNA عفونی شناخته شده می‌باشد.
(C) کپی DNA از ژنوم RNA به DNA میتوکندریایی ملحق می‌شود.
(D) DNA حلقوی تک‌رشته‌ای
(E) اسید نوکلئیک قابل شناسایی ندارد.

۸ - مرد ۴۹ ساله‌ای بعد از ۲ روز درد پیش‌رونده و بی‌حسی دست راست به پزشک متخصص داخلی اعصاب مراجعه می‌نماید. نورولوژیست، نوروپاتی نامشخصی را تشخیص می‌دهد. علایم بیماری تشدید شده و اسپاسم دست و تعریق سمت راست صورت و تنه بروز می‌کند. یک روز بعد از اینکه دیس‌فاژی، افزایش بزاق، پرخاشگری و انقباضات منتشر عضلانی ظاهر گردید، بیمار در بیمارستان بستری می‌شود. علایم حیاتی و آزمایشات خونی او طبیعی گزارش می‌شود اما پس از چند ساعت بیمار دچار گیجی می‌شود. نورولوژیست به بیماری هاری مشکوک می‌شود و ایمونوگلوبولین، واکسن ضد هاری و آسیکلووير تجویز می‌گردد. روز بعد بیمار تحت تنفس مکانیکی قرار می‌گیرد. اختلالات کلیوی بروز می‌کند و بیمار ۳ روز بعد می‌میرد. تست هاری مثبت گزارش می‌شود. خانم بیمار اظهار داشت که بیمار اصلاً دچار گازگرفتگی سگ یا جانوران وحشی نگردیده است. مهم‌ترین توصیف برای نقص درمانی کدام می‌باشد؟

(A) نتایج تست هاری مثبت کاذب بوده و شخص به بیماری‌هاری مبتلا نبوده است.

(B) درمان بعد از بروز علایم بالینی هاری آغاز گردید.

(C) واکسن علیه هاری سگ بود و بیمار با هاری خفاشی آلوده شده بود.

(D) ایمونوگلوبولین هاری نباید تجویز می‌گردید زیرا اثر واکسن را خنثی می‌سازد.

(E) اینترفرون‌ها (و نه رژیم درمانی تجویز شده) هنگامی که‌علایم هاری پیشرفت می‌کند درمان انتخابی و مناسب می‌باشند.

۹ - کدام‌یک از حیوانات زیر در ایالات متحده بیشترین گزارش را در مورد هاری دارد؟

(A) سنجاب‌ها (B) راکون‌ها

(C) خرگوش‌ها (D) خوک

(E) رات‌ها

۱۰ - دونده‌ای، در اثر گاز گرفتگی سگ همسایه‌اش را گزارش کرد. سگ توسط مرکز کنترل حیوانات بررسی شد و نتیجه آن سالم بودن سگ را نشان می‌داد. مناسب‌ترین اقدام در این زمینه چیست؟

(A) معاینه سگ به مدت ۱۰ روز برای بررسی علایم هاری

(B) انجام پروفیلاکسی شخص گاز گرفته شده

(C) کشتن فوری سگ

(D) به دلیل اینکه هاری در ایالات متحده ریشه‌کن شده است گازگرفتن سگ شاخصی جهت پیشگیری محسوب نشده، و اقدام خاصی جهت پیشگیری نیاز نیست.

(E) بررسی سگ از نظر وجود آنتی‌بادی هاری

۱۱ - بیماری ویروسی آهسته‌ای که در بیماری‌زایی آن، افراد دارای ضعف سیستم ایمنی فاکتور مهمی محسوب می‌شوند کدام است؟

(A) لوکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده

(B) پان‌انسفالیت اسکلروزدهنده تحت حاد

(C) بیماری کرتز فلدت - جاکوب

(D) اسکراپی

۱۲ - اسکراپی و کورو تمام ویژگی‌های زیر را دارند بجز:

(A) علامت بافتی انسفالوپاتی اسفنجی

(B) امکان انتقال به حیوانات دراثر انکوباسیون طولانی‌مدت

(C) تخریب عملکرد مغز با پیشروی آهسته

(D) وجود انکلوزیون‌های قابل توجه در الیگودندروسیت‌ها

۱۳ - انگشت پسر ۵ ساله‌ای در **San Francisco** در ماشین توسط سگ یک خانواده دیگر گاز گرفته می‌شود. ۶ هفته بعد از گاز گرفتن سگ در کودک تب، سردرد و حملات ناگهانی ایجاد می‌شود و دچار هذیان‌گویی شده و حالات پرخاشگری در وی دیده می‌شود. بهترین تست تشخیصی برای اینکه ویروس هاری را مسئول بیماری وی بدانیم چیست؟

(A) شناسایی آنتی‌بادی ضد هاری در سرم

(B) کشت مایع مغزی نخاعی به منظر کشت ویروس

(C) رنگ‌آمیزی آنتی‌بادی فلورسنت مستقیم در بیوپسی از پس گردن

(D) بیوپسی از مغز

(E) آنتی‌بادی ضد هاری مایع مغزی - نخاعی

۱۴ - تمام بیانات زیر در مورد بیماری هاری و ویروس هاری صحیح است بجز:

(A) ویروس هاری پوششی لیپوپروتئینی دارد و ژنوم آن به صورت RNA تک رشته‌ای است.

(B) ویروس هاری تنها یک تیپ آنتی‌ژنی (سروتیپ) دارد.

(C) در ایالات متحده سگ‌ها معمول‌ترین مخازن به شمار می‌آیند.

(D) معمولاً دوره کمون بیماری‌طولانی است (چندین هفته).

۱۵ - در مرد ۲۰ ساله‌ای که چندین سال به‌طور روزانه هورمون رشد ساخته شده از غده هیپوفیز انسان تزریق شده است لکنت زبان، عدم هماهنگی در عضلات بدن (آتاکسی) و جنون ایجاد می‌شود. اتوپسی از مغز نشانگر تخریب گسترده نورون‌ها، ظاهر اسفنجی‌شکل به علت وجود واکوئل‌های بسیار در میان سلول‌ها،

عدم التهاب و عدم وجود نشانه‌ای از ذرات ویروسی است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

(A) انسفالیت هرپس

(B) بیماری کرتز فلدت - جاکوب

(C) پان انسفالیت اسکلروز دهنده تحت حاد

(D) لوکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیش رونده

(E) هاری

پاسخ‌ها

۱ - E	۲ - E	۳ - B	۴ - D	۵ - C
۶ - E	۷ - E	۸ - B	۹ - B	۱۰ - A
۱۱ - A	۱۲ - D	۱۳ - C	۱۴ - C	۱۵ - B

فصل

۴۳ ویروس‌های سرطان‌زا در انسان

ویروس‌ها در ایجاد انواع مختلفی از تومورهای انسانی از جمله سرطان گردن رحم و کبد نقش دارند. در سراسر جهان، حداقل ۲۰–۱۵ درصد از تومورهای انسانی ناشی از ویروس می‌باشند. در جدول ۱–۴۳ ویروس‌هایی که از نظر اپیدمیولوژی در ارتباط با سرطان‌های انسانی هستند ذکر شده است. این ویروس‌ها شامل پاپیلوماویروس‌های انسانی، ویروس اپشتاین بار، ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C، رتروویروس انسانی و چندین ویروس سرطانزای دیگر می‌باشند. امروزه با استفاده از تکنیک‌های مولکولی ویروس‌های سرطان‌زا جدید شناسایی شده‌اند. برخی از ویروس‌ها پس از عفونت طبیعی یا تلقیح تجربی قادر به ایجاد تومور در حیوانات می‌باشند.

ویروس‌های حیوانی که از طریق اطلاعات ژنتیکی محدود (یک یا چند ژن ویروسی) تغییرات شدیدی در رفتارهای رشد سلولی و تبدیل یک سلول طبیعی به سلول سرطانی ایجاد می‌کنند، به منظور شناسایی این فرآیند تحت بررسی می‌باشند. این تحقیقات بینش ما را دربارهٔ مکانیسم‌های تنظیم رشد سلول‌های طبیعی افزایش خواهد داد. ویروس‌های ایجاد کنندهٔ تومور عواملی هستند که هنگامی که حیوانات مناسبی را آلوده می‌کنند، می‌توانند تومور ایجاد نمایند. تعدادی از این مطالعات بر روی کشت‌های سلولی حیوانی، به جای حیوانات سالم، انجام شده است، زیرا با این روش می‌توان پدیده‌ها را در سطح سلولی و فراسلولی مورد تحلیل و بررسی قرار داد. ویروس‌های ایجاد کننده تومور در کشت‌های سلولی قادر به ایجاد ترانسفورماسیون (Transformation) می‌باشند. با این حال، به منظور بررسی مراحل مختلف سرطان‌زایی مانند پاسخ‌های پیچیده میزبان برای تشکیل تومور بررسی‌های مدل‌های حیوانی، ضروری است.

بررسی ویروس‌های RNAدار ایجاد کنندهٔ تومور نشان داد که انکوژن‌های سلولی در سرطان‌زایی نقش دارند. نقش ژن‌های

جدول ۱–۴۳. ارتباط ویروس‌ها با سرطان‌های انسانی [1]

خانواده ویروس	جنس ویروس	نوع سرطان در انسان
پاپیلوما ویریده	پاپیلوما ویروس‌های انسانی	تومورهای تناسلی کارسینومای سلول سنگفرشی کارسینومای اوروفارنکس
هرپس ویریده	EBV	کارسینومای نازوفارنکس لنفوم بورکیت بیماری هوچکین لنفومای B-cell
	هرپس ویروس انسانی تیپ ۸	سارکوم کاپوسی
هپادناویریده	ویروس هپاتیت B	کارسینومای سلول کبدی
پولیوماویریده	ویروس Merkel cell	کارسینومای سلول مرکل
رتروویریده	ویروس‌لنفوتروپیک T ویروس نقص ایمنی انسان	لوسمی سلول T بزرگسالان بدخیمی‌های مرتبط با AIDS
فلاوی‌ویریده	ویروس هپاتیت C	کارسینومای سلول کبدی

1. ویروس‌های‌کاندید تومور انسانی شامل انواع زیادی از پاپیلوماویروس‌ها و پولیوما ویروس، SV40، JC و BK می‌باشند.

مهارکننده سلولی تومور با استفاده از ویروس‌های DNA تومورزا مشخص شده است. این کشفیات، مفاهیم اساسی جهت شناخت مکانیسم‌های مولکولی سرطان‌زایی را فراهم نموده است و موجب تحول در بیولوژی سرطان گردیده است.

خصوصیات کلی سرطان‌زایی ویروس‌ها

در جدول ۲–۴۳ اصول اساسی سرطان‌زایی ویروس‌ها به صورت خلاصه آمده است.

انواع مختلف ویروس‌های تومورزا

براساس اسید نوکلئیک ژنوم و خصوصیات بیوفیزیکی ویریون‌ها ویروس‌های تومورزا در خانواده‌های مختلف طبقه‌بندی شده‌اند. بیشتر ویروس‌های شناخته شده ایجادکننده تومور یا ژنوم DNA دارند و یا پس از عفونت سلولی پروویروس حاوی DNA تولید می‌کنند (ویروس هپاتیت C از این قاعده مستثنی می‌باشد).

ویروس‌های DNA تومورزا در گروههای پاپیلوما، پولیوما، آدنو، هرپس، هپادنا و پاکس ویروس قرار دارند. ویروس‌های DNAدار مرتبط با تومور کد کنندهٔ انکوپروتئین‌های ویروسی‌ای هستند که برای همانندسازی ویروس اهمیت دارند ولی مسیرهای کنترل رشد سلولی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند.

اکثر ویروس‌های RNAدار ایجادکننده تومور در خانواده رتروویروس قرار دارند. رتروویروس‌ها یک RNA پلی‌مراز وابسته به RNA (ترانس‌کریپتاز معکوس) دارند که یک کپی DNA را از روی RNA ژنوم می‌سازد. DNA کپی شده (پروویروس) وارد DNA سلول میزبان شده و تمام پروتئین‌های ویروسی از روی آن ترجمه می‌شوند.

براساس ایجاد تومور ویروس‌های RNAدار ایجادکننده تومور به دو نوع کلی تقسیم می‌گردند. ویروس‌هایی که خاصیت انکوژنی قوی دارند (ترانسفورم کننده مستقیم)، دارای یک انکوژن با منشأ سلولی همراه خود می‌باشند. ویروس‌هایی که خاصیت انکوژنی ضعیفی دارند (ترانسفورم کننده آهسته)، حاوی انکوژن نمی‌باشند و بعد از دوره کمون طولانی با مکانیسم‌های غیرمستقیمی لوسمی ایجاد می‌کنند. ویروس هپاتیت C که در خانواده فلاوی ویریده قرار دارد و جزء فلاوی ویروس می باشد قادر به ایجاد پروویروس نیست و موجب ایجاد سرطان به طور غیرمستقیم می‌گردد.

مراحل چندگانه سرطان‌زایی

سرطان‌زایی فرآیندی چند مرحله‌ای می‌باشد که طی آن برای تبدیل یک سلول طبیعی به سلول بدخیم، تغییرات ژنتیکی زیادی نیاز است.در سیستم‌های مختلف مراحل بینابینی شناسایی شده و به نام‌های جاودان شدن یا نامیرا شدن (Immortalization)، هیپرپلازی (Hyperplasia) و پری‌نئوپلاستیک (Preneoplastic) نامگذاری می‌شوند. تومورها معمولاً به آرامی و طی دوره زمانی طولانی‌پیشرفت می‌کنند. سیر طبیعی سرطان‌های انسانی و حیوانی نشان می‌دهد که این فرآیند چند مرحله‌ای تکامل سلولی احتمالاً شامل ناپایداری ژنتیکی سلولی و انتخاب مکرر سلول‌های نادر با برخی از مزایای رشد انتخابی

جدول ۲-۴۳. اصول سرطان‌زایی ویروس

۱. ویروس‌ها قادر به ایجاد سرطان در حیوانات و انسان‌ها می‌باشند.
۲. ویروس‌های تومورزا در میزبان‌های طبیعی خود اغلب عفونت پایدار ایجاد می‌کنند.
۳. در سرطان‌زایی ویروس عوامل میزبانی نقش تعیین کننده‌ای دارند.
۴. ویروس‌ها به ندرت کارسینوژن‌های کامل هستند.
۵. عفونت‌های ویروسی به نسبت ایجاد تومور توسط ویروس‌ها، شایع‌تر می‌باشند.
۶. بین آغاز عفونت ویروسی و ظهور تومور، دوره کمون طولانی وجود دارد.
۷. سویه‌های ویروسی از نظر قابلیت سرطان‌زایی ممکن است تفاوت داشته باشند.
۸. ویروس‌ها ممکن است از طریق عوامل کارسینوژنیک با اثر مستقیم یا غیرمستقیم باعث ایجاد تومور گردند.
۹. مسیرهای کنترل رشد در سلول‌ها توسط ویروس‌های سرطان‌زا تغییر می‌یابد.
۱۰. مکانیسم‌های سرطانزایی ممکن است توسط مدل‌های حیوانی آشکار گردد.
۱۱. در سلول‌های توموری معمولاً شاخص‌های ویروسی وجود دارند.
۱۲. یک ویروس ممکن است با بیش از یک نوع تومور مرتبط باشد.

می‌باشد. تعداد جهش ضروری جهت این روند را ۸-۵ جهش تخمین می‌زنند. مشاهدات نشان می‌دهد که در تکامل تومور فعال‌سازی انکوژن‌های سلولی چندگانه و غیرفعال سازی ژن‌های مهارکننده تومور نقش دارند یا اینکه ممکن است ویروس در این روند نقش داشته باشد یا نقشی ایفاء نکند.

به نظر می‌رسد که ویروس تومورزا معمولاً به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند و جهت ایجاد سلول‌های بدخیم فقط‌برخی از مراحل مورد نیاز را فراهم می‌سازد. برای پیشرفت تومورهای ویروسی وجود ویروس‌ها ضروری بوده، اما کافی نمی‌باشند. ویروس‌ها اغلب به عنوان آغازکنندهٔ فرآیند سرطان‌زایی عمل می‌کنند و ممکن است توسط مکانیسم‌های مختلفی انجام شود.

مکانیسم مولکولی کارسینوژن‌ها

انکوژن‌های سلولی

انکوژن یک واژهٔ عمومی است و شامل ژن‌هایی است که در ایجاد سرطان نقش دارند. در سلول‌های طبیعی انواع طبیعی این ژن‌های ترانسفورم کننده وجود دارند و پروتوانکوژن‌ها می‌نامند.

کشف انکوژن‌های سلولی از بررسی بر روی رتروویروس‌های ترانسفورم‌کنندهٔ حاد حاصل شده است. کپی‌های تقریباً مشابهی (اما نه کاملاً یکسان) از ژن‌های ترانسفورم کنندهٔ رتروویروس‌های مختلف در سلول‌های طبیعی وجود دارد. این توالی‌های سلولی در اثر خروج از DNA سلول وارد ژنوم رتروویروس‌ها شده‌اند. انتقال ژن‌های سلولی احتمالاً تصادفی است، زیرا حضور توالی‌های سلولی در ژنوم ویروسی برای ویروس هیچ فایده‌ای ندارد. انکوژن‌های سلولی متعددی وجود دارند که به حاملین رتروویروسی وارد نشده‌اند اما با استفاده از روشهای مولکولی شناسایی شده‌اند.

انکوژن‌های سلولی اساس مولکولی سرطان انسانی می‌باشند. آنها اجزای منحصر به فردی از مسیرهای پیچیده مسئول تنظیم تکثیر سلولی، تقسیم و تمایز و حفظ اینتگریتی ژنوم را دارند. بیان نادرست هر یک از اجزاء ممکن است سبب مهار تنظیم رشد سلول شده و در نتیجه تکثیر کنترل نشدهٔ سلول (سرطان) صورت می‌گیرد. در حال حاضر، این ژن‌ها شامل: پروتئین کینازهای اختصاصی تیروزین (Src)، مشابه فاکتورهای رشد (sis مشابه فاکتور رشد انسانی حاصل از پلاکت می‌باشد و برای سلول‌های بافت پیوندی خاصیت میتوژنی قوی دارد)، گیرنده‌های جهش یافته فاکتور رشد (erb-B گیرندهٔ ناقص عامل رشد اپیدرم)، پروتئین‌هایی که به GTP متصل می‌گردند (Ha-ras) و فاکتورهای نسخه‌برداری هسته‌ای (jun ،myc) می‌باشند.

تصور بر این است که مکانیسم‌های مولکولی دخیل در فعالیت یک پروتوانکوژن خوش‌خیم و تبدیل آن به یک ژن سرطانی متفاوتند؛ اما همگی در آسیب ژنتیکی نقشی ندارند. بیان ژن ممکن است زیاد باشد و اثرات تولید زیاد فرآوردهٔ انکوژنی ممکن است در تغییرات رشد سلولی اهمیت داشته باشد. این مکانیسم‌ها ممکن است به از دست‌دادن نظم طبیعی منجر گردند، بنابراین در طی چرخه رشد، در زمان و یا در بافت نامناسب بیان ژن صورت گیرد. واکنش تنظیمی دقیق پروتئین پروتوانکوژن با پروتئین‌های دیگر یا اسید نوکلئیک ممکن است در اثر موتاسیون‌ها تغییر یابد. الحاق پروموتور رتروویروسی مجاور با انکوژن سلولی ممکن است سبب افزایش بیان آن ژن (انکوژنز الحاق – پروموتر) گردد. همچنین‌ممکن‌است از طریق عمل توالی‌های تقویت‌کنندهٔ مجاور ویروس بیان ژن سلولی افزایش یابد.

ژن‌های مهارکنندهٔ تومور

دسته دوم ژن‌های سرطانی انسانی در مهار ایجاد تومور نقش دارند. این ژنها، تنظیم‌کننده‌های منفی رشد سلول بوده و ژن‌های مهارکننده تومور نام دارند. این ژن‌ها به دلیل اتصال با انکوپروتئین‌های ویروس‌های DNAدار ایجادکنندهٔ تومور، شناسایی شده‌اند. جهت تشکیل تومور غیرفعال‌سازی یا از دست دادن عملکرد هر دو آلل ژن ضرروی است و این حالت برخلاف فعال‌شدن انکوژن‌های سلولی می‌باشد. ژن رتینوبلاستوما (Rb) تیپ شاخص این مهارکننده ژن‌ها می‌باشد. پروتئین Rb، ورود سلول‌ها به مرحله S را از طریق اتصال به فاکتورهای کلیدی نسخه‌برداری که بیان ژن‌های مرحله S را تنظیم می‌کنند، مهار می‌کند. از طریق فسفوریلاسیون عملکرد پروتئین طبیعی Rb تنظیم می‌شود. کاهش عملکرد ژن Rb در ارتباط با ایجاد رتینوبلاستوما (تومور نادر چشمی کودکان) و تومورهای دیگر انسانی می‌باشد.

ژن p53 یکی دیگر از ژنهای مهارکنندهٔ تومور است که از پیشرفت چرخهٔ سلولی ممانعت می‌کند. p53 به عنوان فاکتور نسخه‌برداری عمل کرده و سنتز پروتئینی را تنظیم می‌کند که موجب مهار عملکرد کینازهای چرخه سلولی می‌گردد. این ژن همچنین سبب القا آپوپتوزیس در سلول‌هایی می‌شوند که دچار آسیب شده‌اند. از دست رفتن عملکرد p53 به سلول‌های دچار آسیب DNA اجازه می‌دهد تا سیکل سلولی‌شان را ادامه دهند، که منجر به تجمع نهایی موتاسیون‌های ژنتیکی می‌شود. ژن p53 در بیش از نیمی از تمامی سرطان‌های انسان موتاسیون یافته است.

واکنش متقابل ویروس‌های ایجادکننده تومور با میزبان‌ها

عفونت‌های پایدار

در فهم مکانیسم سرطان‌زایی شناخت بیماریزایی عفونت ویروسی و پاسخ میزبان اهمیت اساسی دارد. در انسان‌ها ویروس‌های تومورزا شناخته شده موجب عفونت‌های پایدار طولانی‌مدت می‌گردند. به دلیل تفاوت در حساسیت ژنتیکی و پاسخ‌های ایمنی افراد، میزان تکثیر ویروس و گرایش‌های بافتی در میان افراد ممکن است متفاوت باشد. با وجود این، در هر فاصله زمانی ممکن است تعداد بسیار کمی از سلول‌های میزبان به ویروس آلوده گردند. وقایع نادری ممکن است در اثر مزمن بودن عفونت ویروس رخ دهند و سلول‌هایی باقی بمانند که رشد آنها، تحت کنترل مکانیسم‌های ویروسی باشد.

پاسخ‌های ایمنی میزبان

ویروس‌هایی که عفونت پایدار ایجاد می‌کنند باید قادر به‌فرار از شناسایی توسط سیستم ایمنی باشند تا از بین نروند. استراتژی‌های مختلف فرار ویروسی شناسایی شده شامل: بیان محدود ژن‌های ویروسی که سلول‌های آلوده را تقریباً غیرقابل شناسایی می‌کنند (اپشتاین بار ویروس در سلول‌های B)، عفونت در مکان‌هایی که از دسترسی سیستم ایمنی دور می‌باشد (پاپیلوما ویروس انسانی در اپیدرم)، موتاسیون در آنتی‌ژن‌ها که باعث فرار از آنتی‌بادی و شناسایی توسط سلول T می‌گردد (ویروس نقص ایمنی انسان)، تغییر مولکول‌های MHCI در سلول‌های آلوده (آدنوویروس، سیتومگالوویروس)، مهار عرضهٔ آنتی‌ژن (ویروس اپشتاین بار) و مهار سلول‌های ضروری ایمنی (ویروس نقص ایمنی انسان) می‌باشد.

تصور می‌شود که مکانیسم‌های ایمنی، سلول‌های نئوپلاستیک نادری که ممکن است در اشخاص طبیعی آلوده با ویروس‌های سرطانی ایجاد شود را حذف می‌کنند، ولی اگر سیستم ایمنی میزبان سرکوب شود، ممکن است سلول‌های سرطانی تکثیر یابند و از کنترل ایمنی میزبان فرار کنند. دریافت کنندگان پیوند عضو که سیستم ایمنی آنها سرکوب شده و افراد آلوده با ویروس نقص ایمنی انسان خطر ابتلا به لنفوم و بیماری‌های مرتبط با پاپیلوماویروس انسانی در آنها بیشتر است. در حساسیت افراد طبیعی نسبت به تومورهای القایی توسط ویروس‌ها ممکن است تنوع پاسخ‌های ایمنی میزبان نقش داشته باشد.

مکانیسم‌های عمل ویروس‌های سرطان‌زای انسانی

ویروس‌های تومورزا با داشتن مقدار محدودی ازاطلاعات ژنتیکی تغییراتی در رفتار سلولی ایجاد می‌کنند.دو الگوی عمومی برای این مکانیسم وجود دارد که شامل:۱) ویروس تومورزا، ژن ترانسفورم کنندهٔ جدیدی را واردسلول می‌کند (اثر مستقیم ۲) ویروس، بیان یک یا چندژن سلولی قبلی را تغییر می‌دهد (اثر غیرمستقیم).در هر دو حالت، کنترل تنظیم طبیعی فرآیندهای رشد سلول‌از بین می‌رود. اغلب مسیرهای ترمیم DNA تحت تأثیرقرار می‌گیرند که منجر به ناپایداری ژنتیکی و فنوتیپ‌موتاژن می‌گردد.

ویروس‌ها معمولاً به عنوان کارسینوژن کامل عمل‌نمی‌کنند. علاوه بر تغییرات ایجاد شده توسط ویروس‌تغییراتی نیز باید به‌وجود آید تا مسیرهای تنظیمی متعددسلول طبیعی را ناتوان کند و ترانسفورماسیون کامل سلولی‌رخ دهد. تنها یک‌روش ترانسفورماسیون در فرآیند سرطان‌زایی ویروسی وجود ندارد. ویروس‌های تومورزای انسانی جهت‌ایجاد تومور از مکانیسم‌های متنوعی در سطح مولکولی‌استفاده می‌کنند.

ترانسفورماسیون سلولی ممکن است به عنوان تغییر پایدار و قابل توارث در کنترل رشد سلولی در کشت بافتی تعریف گردد. برای افتراق سلول‌های ترانسفورم شده از سلول‌های طبیعی مجموعه‌ای از خصوصیات را نمی‌توان مطرح کرد. در عمل، سلول‌های ترانسفورم شده را از سلول‌های والد با استفاده از برخی خواص رشد می‌توان شناسایی نمود. هنگامی که سلول‌های ترانسفورم شده به حیوانات مناسب تزریق می‌گردند، ترانسفورماسیون با فنوتیپ بدخیم شناسایی می‌شود.

ویروس‌های تومورزایی که به طور غیرمستقیم عمل می‌کنند قادر به ترانسفورم کردن سلول‌ها در کشت نمی‌باشند.

حساسیت سلول به عفونت‌های ویروسی و ترانسفورماسیون

برای تکثیر ویروس مورد نظر سلول‌های میزبان ممکن است مجاز (Permissive) یا غیرمجاز باشند. سلول‌های مجاز، رشد و تولید ویروس جدید را حمایت می‌کنند، در صورتی که سلول‌های غیرمجاز رشد و تولید ویروس جدید را حمایت نمی‌کنند. به خصوص با DNA ویروس‌ها، سلول‌های مجاز توسط تکثیر ویروس کشته می‌شوند و ترانسفورم نمی‌گردند، مگر اینکه چرخه تکثیر ویروس که به طور طبیعی به مرگ سلول منجر می‌شود، به طریقی مهار گردد؛ سلول‌های غیرمجاز ممکن است ترانسفورم گردند. ویژگی اختصاصی ویروس‌های RNAدار ایجادکننده تومور این است که در سلول‌هایی که در آنها تکثیر می‌یابند، کشنده نیستند.با این وجود برخی از حالات تکثیر DNA ویروس منجر به لیز سلولی نمی‌شود و این چنین سلول‌هایی ممکن است ترانسفرم شوند. با این حال ترانسفورماسیون نادر است. مشخصه ویروس‌های RNAی توموری کشنده نبودن آنها نسبت به سلول‌هایی است که داخل آن‌ها تکثیر پیدا می‌کنند. سلول‌هایی که برای یک ویروس مجاز می‌باشند، ممکن است برای ویروس دیگر غیرمجاز باشند.

برای تکثیر ویروسی یا ترانسفورماسیون یا هر دو تمامی سلول‌های میزبان طبیعی حساس نیستند. اکثر ویروس‌های تومورزا اختصاصیت بافتی دارند، که احتمالاً به علت وجود گیرنده‌های اختصاصی ویروسی در سطح برخی سلول‌ها، توانایی

ویروس به ایجاد عفونت‌های منتشر در برابر عفونت‌های موضعی یا فاکتورهای داخل‌سلولی ضروری برای بیان ژن ویروسی می‌باشد.

برخی از ویروس‌ها با یک نوع تومور مرتبط هستند، در حالی که برخی دیگر با انواع تومورها در ارتباطند. این تفاوت‌ها منعکس‌کنندهٔ گرایش بافتی این ویروس‌ها است.

حفظ اسید نوکلئیک ویروس سرطانزا در سلول میزبان

به منظور تغییر ژنتیکی پایدار از یک سلول طبیعی به یک سلول نئوپلاستیک به حفظ ژن‌های ویروسی در سلول نیاز می‌باشد که اغلب از طریق الحاق برخی از ژن‌های ویروسی به ژنوم سلول میزبان انجام می‌گیرد. در ویروس‌های DNAدار ایجادکننده تومور بخشی از DNA ژنوم ویروس ممکن است به کروموزوم سلول میزبان الحاق یابد. گاهی اوقات، در سلول‌های توموری کپی‌های اپی‌زومی ژنوم ویروسی حفظ می‌گردد.در رتروویروس‌ها، کپی DNA پروویروسی در DNA سلول میزبان الحاق می‌یابد. کپی‌های RNA ژنومی ویروس هپاتیت C که قادر به الحاق به ژنوم میزبان نباشند، در سلول‌های توموری‌باقی می‌مانند.

سلول‌های ترانسفورم شده توسط برخی ویروسها ممکن است فاکتورهای رشدی را رها کنند که فنوتیپ سلول‌های غیرآلوده مجاور را تحت تأثیر قرار دهد؛ بنابراین در تشکیل تومور نقش دارند. همچنین ممکن است همانند سلول‌های توموری، موتاسیون‌های ژنتیکی در طی رشد تومور تجمع یابند. در برخی سلول‌ها، ممکن است ژن‌های ویروسی شروع کننده تومور، ضروری نباشند و از دست بروند.

RNA ویروس‌های توموری

ویروس هپاتیت C

ویروس هپاتیت C (فصل ۳۵ مراجعه شود) عضوی از خانوادهٔ فلاوی‌ویریده می باشد که ژنوم RNA تک‌رشته‌ای به اندازهٔ ۹/۴ کیلوباز دارد. به نظر می‌رسد که بیشتر عفونت‌ها حتی در بالغین پایدار می‌شوند. عفونت مزمن با ویروس هپاتیت C منجر به التهاب مزمن و سیروز می‌شود، و به نظر می‌رسد که یک فاکتور خطر دخیل در سرطان هپاتوسلولار باشد. به نظر می‌رسد که ایجاد سرطان هپاتوسلولار توسط ترکیبی از ویروس و مکانیسم‌های اختصاصی میزبان وساطت شود. بیش از ۱۷۰ میلیون ناقل مزمن ویروس هپاتیت C وجود دارد، که ۵-۱٪ آنها در حال پیشرفت به سوی ایجاد سرطان هپاتوسلولار هستند. به احتمال زیاد ویروس هپاتیت C به طور غیرمستقیم در پیشرفت سرطان سلول کبدی عمل می‌کند. درمان‌های ضد ویروسی جدیدتر که به طور مستقیم بر روی هپاتیت C فعالیت می‌کنند میزان بهبودی بالایی داشته و مانع از پیدایش سیروز و سرطان هپاتوسلولار می‌شوند.

جدول ۳-۴۳. خصوصیات مهم رتروویروس‌ها

ویریون: کروی به قطر ۱۱۰-۸۰ نانومتر، نوکلئوپروتئین مارپیچی درون کپسید بیست وجهی

ترکیب: RNA (۲ درصد)، پروتئین (حدود ۶۰ درصد)، لیپید (حدود ۳۵ درصد)، کربوهیدرات (۳ درصد)

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، پلاریته - مثبت، اندازهٔ ۱۱-۷ کیلوباز، دیپلوئید، ممکن است ویروس ناقص باشد، ممکن است حامل انکوژن باشد.

پروتئین‌ها: آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس درون ویریون وجود دارد.

پوشش: وجود دارد.

تکثیر: RT (ترانس‌کریپتاز معکوس) یک کپی DNA از روی RNA ژنومی می‌سازد. DNA پروویروس به درون کروموزوم سلول وارد شده و به آن متصل می‌گردد. پروویروس به عنوان الگویی برای RNA ویروسی عمل می‌کند.

تکامل: ویریون‌ها از طریق جوانه‌زدن از غشاء پلاسمایی کامل می‌گردند.

ویژگی‌های بارز:

عفونت با این ویروس‌ها مرگ سلولی ایجاد نمی‌کند.

انکوژن‌های سلولی را ممکن است انتقال دهند، بیان ژن‌های سلولی را می‌توانند فعال سازند.

پروویروس همواره همراه با سلول باقی می‌ماند و اغلب بیان نمی‌شوند.

بسیاری از ویروس‌های اعضای این گروه قادر به ایجاد تومور می‌باشند.

رتروویروس‌ها

رتروویروس‌ها ژنوم RNA داشته و دارای DNA پلی‌مراز وابسته به RNA (ترانس‌کریپتاز معکوس، RT) می‌باشند. ویروس‌های RNAدار ایجادکننده تومور در این خانواده موجب تومورهای سیستم‌های رتیکولوآندوتلیال و خون‌ساز (لوسمی، لنفوما) یا بافت پیوندی (سارکوما) می‌گردند.

در جدول ۳-۴۳ خصوصیات مهم رتروویروس‌ها ذکرشده است.

ساختمان و ترکیب

ژنوم رتروویروس از ۲ زیرواحد تک رشته‌ای کاملاً همسان، RNA پلاریته - مثبت تشکیل شده که هر یک اندازه RNA حدود ۱۱-۷ کیلوباز دارند. جهت تکثیر ویروس RT در ذرات ویروسی ضروری هستند.

ذرات رتروویروسی حاوی ریبونوکلئوپروتئین مارپیچی درون کپسید ۲۰ وجهی است که توسط پوشش غشاء خارجی حاوی گلیکوپروتئین و لیپید احاطه شده است. در رتروویروس‌ها دو نوع آنتی ژن مشاهده شده است. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تیپ یا سروگروه در ارتباط با گلیکوپروتئین‌ها در پوشش ویروسی می‌باشند و توسط ژن env کد می‌شوند و آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه که با بخش مرکزی ویریون مرتبط هستند، توسط ژن gag کد می‌گردند.

از لحاظ مورفولوژی براساس میکروسکوپ الکترونی رتروویروس‌ها به سه گروه خارج سلولی و یک گروه داخل سلولی تقسیم می‌شوند. این گروه‌ها، فرآیندهای متفاوت مورفوژنز رتروویروس‌های مختلف را نشان می‌دهند. در شکل ۱-۴۳ مثال‌هایی از هر گروه نشان داده شده است.

ذرات تیپ A فقط در داخل سلول وجود دارند و احتمالاً غیرعفونی می‌باشند. ذرات درون سیتوپلاسمی تیپ A قطر ۷۵ نانومتر داشته و به عنوان پیش‌سازهای ویروس‌های خارج سلولی تیپ B می‌باشند. ذرات تیپ B به قطر ۱۳۰-۱۰۰ نانومتر و حاوی نوکلئوتید کناری می‌باشند. ویروس تومور پستان موش تیپ شاخص این گروه می‌باشد که در نژادهایی از موش که میزان ابتلای سرطان پستان در آنها بالاست، اتفاق می‌افتد و در بافت لاکتات پستان و شیر به میزان قابل توجهی وجود دارد. این ویروس به سهولت به نوزاد موش منتقل شده، که در نتیجه، بروز آدنوکارسینوم سینه در آنها بالا می‌رود. **ویروس‌های تیپ C**. این ذرات گروه بزرگی از رتروویروس‌ها به قطر ۱۱۰-۹۰ نانومتر می‌باشند و نوکلئوتیدهایی با تراکم الکترونی در مرکز ویروس قرار می‌گیرند. این ویروس‌ها می‌توانند به صورت اگزوژن و آندوژن وجود داشته باشند (در زیر مشاهده نمایید). لنتی‌ویروس‌ها در ویروس‌های تیپ C قرار دارند. **ویروس‌های تیپ D**. خصوصیات این ویروس‌ها به میزان کمی شناسایی شده است. به قطر ۱۲۰-۱۰۰ نانومتر و حاوی نوکلئوئید کناری بوده و برآمدگی‌های کوتاهتری نسبت به ذرات تیپ B دارند.

طبقه‌بندی

الف) جنس‌ها

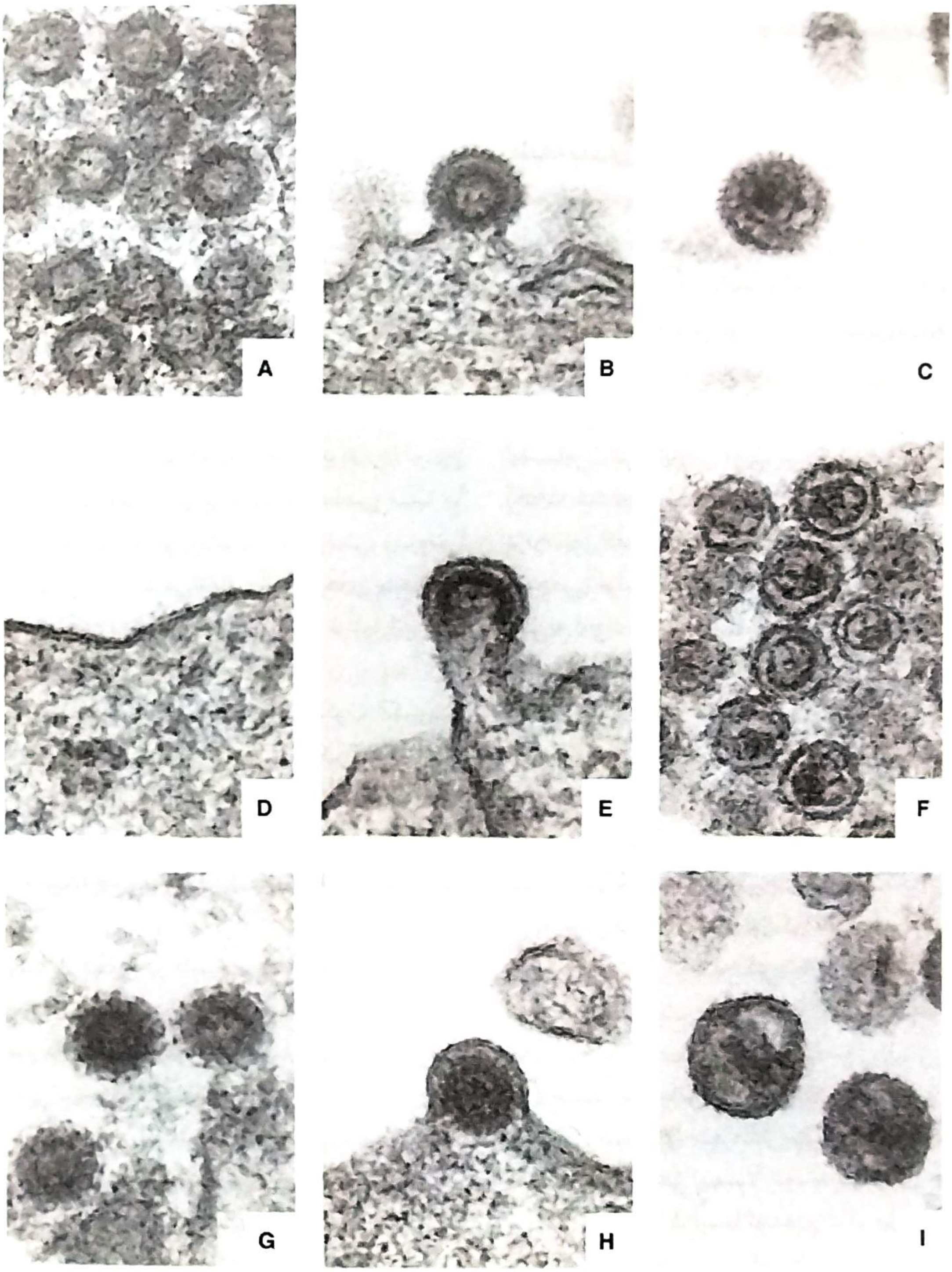
خانواده رتروویریده شامل ۷ جنس می‌باشد. آلفارتروویروس(که شامل ویروس سارکوما و لکوزیس پرندگان هستند)، بتارتروویروس (ویروس تومور پستان موش)، گامارتروویروس (ویروس‌های سارکوما و لوسمی پستانداران)، دلتا رتروویروس (ویروس‌های لنفوتروپیک انسانی و ویروس لوسمی گاو)، اپسیلون رتروویروس (ویروس‌های ماهی)، اسپوماویروس (Spuma virus) شامل ویروس‌هایی است که قادر به ایجاد دژنراسیون کف‌آلود سلول‌های تلقیح شده می‌باشند اما با بیماری مشخصی مرتبط نیستند و لنتی‌ویروس (شامل ویروس‌هایی که قادر به ایجاد عفونت‌های مزمن با اختلالات عصبی پیشرونده آهسته می‌باشند، نظیر ویروس نقص ایمنی انسان، فصل ۴۴ مراجعه شود).

رتروویروس‌ها را می‌توان به روش‌های مختلفی براساس خصوصیات ژنتیکی، بیولوژیکی و مورفولوژیک طبقه‌بندی نمود. اغلب اختلافات در توالی‌های ژنومی و طیف میزبان طبیعی استفاده می‌شود، اما ویژگی‌های آنتی‌ژنیک به‌کار نمی‌روند. رتروویروس‌ها از نظر مورفولوژیکی ممکن است به تیپ‌های B، C و D گروه‌بندی شوند که اکثریت ایزوله‌ها خصوصیات تیپ C را نشان می‌دهند.

ب) منشأ میزبانی

از تمامی گونه‌های مهره‌داران رتروویروس‌ها جدا شده‌اند. عفونت‌های طبیعی معمولاً توسط گونه‌های خاصی ایجاد می‌شود. البته عفونت توسط گونه‌های دیگر نیز ممکن است اتفاق افتد. در ویروس‌هایی که از گونه‌های میزبانی مشابه به دست آمده‌اند، شاخص‌های آنتی‌ژنی و اختصاصی گروه در پروتئین اصلی داخلی (بخش مرکزی) مشترک می‌باشد. تمامی رتروویروس‌های پستانداران شباهت زیادی به همدیگر دارند، ولی به رتروویروس‌های پرندگان شباهت کمتری دارند.

از میان ویروس‌های RNAدار ایجادکننده تومور، ویروس‌های سارکوم پرندگان و موش و ویروس‌های لوسمی موش، گربه، پرندگان و انسان از نظر تجربی بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.



شکل ۱-۴۳. مقایسه مورفولوژی رتروویروس‌های تیپ A، B، C و D. A: ذرات درون سیتوپلاسمی تیپ A (پیش‌سازهای نابالغ حاصل از ویروس تیپ B را نشان می‌دهد). B: ویروس تیپ B در حال جوانه‌زدن. C: ذرات خارج سلولی و کامل ویروس تیپ B. D: ویروس تیپ C که به صورت ذرات داخل سیتوپلاسمی است اما فاقد شکل قابل تشخیص می‌باشد. E: ویروس تیپ c در حال جوانه‌زدن. F: ویروس خارج سلولی و کامل تیپ C. G: ذره درون سیتوپلاسمی تیپ A (نشان‌دهنده شکل پیش‌ساز ذرات نابالغ ویروس تیپ D). H: ویروس تیپ D در حال جوانه‌زدن. I: ویروس تیپ D خارج سلولی و کامل. تمامی تصاویر با بزرگنمایی تقریباً ×۸۷ هزار تهیه شده‌اند. برش‌های نازکی از نمونه‌ها به روش رنگ‌آمیزی مضاعف با اورانیل استات و سیترات سرب رنگ‌آمیزی شده‌اند.

ج) ویروس‌های اگزوژن یا آندوژن

انتقال رتروویروس‌های اگزوژن بین حیوانات به طور افقی صورت می‌گیرد و به عنوان عوامل عفونی مشخص عمل می‌کنند. عفونت و ترانسفورماسیون تنها پس از تماس با سلول، ایجاد می‌شود. در تمامی سلول‌های افراد یک گونه ویروس‌های آندوژن وجود دارند، اما توالی‌های ژن ویروس‌های اگزوژن تنها در سلول‌های آلوده دیده می‌شوند. به نظر می‌رسد که رتروویروس‌های بیماریزا همگی ویروس‌های اگزوژن باشند.

همچنین ممکن است انتقال رتروویروس‌ها به طور عمودی از نسلی به نسل دیگر صورت گیرد. اطلاعات ژنتیکی ویروس که حاوی بخش ثابتی از ساختمان ژنتیکی یک ارگانیسم می باشد، آندوژن نامیده می‌شود. یک پروویروس که به ژن‌های سلولی ملحق گردیده، مانند مجموعه‌ای از ژن‌های سلولی عمل کرده و کنترل آن توسط مکانیسم‌های تنظیمی سلولی انجام می‌شود. این مکانیسم‌های کنترلی سلول بیان ژن‌های ویروسی را معمولاً به طور کامل یا ناقص مهار می‌کنند. در بیان این ژن، (و زمان بیان) مکان آن در ژنوم سلولی و وجود عوامل مساعدکننده نسخه‌برداری سلولی مؤثرند. در سلول‌های طبیعی حفظ عفونت ویروس آندوژن به صورت خاموش و به مدت طولانی شایع می‌باشد.

کپی‌های متعددی از توالی‌های RNA ویروسی آندوژن در برخی از مهره‌داران از جمله انسان وجود دارند. توالی‌های ویروسی آندوژن می‌تواند بر الگوهای بیان ژنی سلول تأثیر بگذارد. مشخص شده است که پروویروس‌های آندوژن که در ایجاد تومور پستان در سویه‌های موشی نقش دارند دارای فعالیت سوپرآنتی‌ژنی بوده و بر مجموعهٔ سلول‌های T حیوان نیز مؤثرند.

ویروس‌های آندوژن معمولاً در میزبان‌های حیوانی خود بیماریزایی ندارند. این ویروس‌ها هیچ گونه بیماری ایجاد نکرده و قادر به ترانسفورم کردن سلول‌ها در محیط کشت نمی‌باشند [نمونه‌هایی از بیماری ایجاد شده در نتیجه تکثیر ویروس‌های آندوژن در انواع هم‌نژاد موش‌ها وجود دارد].

خصوصیات مهم ویروس‌های آندوژن عبارتند از:
۱) کپی‌های DNA از ژنوم ویروس‌های RNA تومورزا از طریق پیوند کووالان به DNA سلولی متصل می‌شوند و در سلول میزبان در تمامی سلول‌های سوماتیک و جنسی وجود دارند. ۲) انتقال ژنوم‌های ویروسی آندوژن از والدین به فرزندان به صورت ژنتیکی انجام می‌شوند. ۳) الحاق ژنوم ویروسی آندوژن به ژنوم میزبان تحت کنترل ژنتیکی میزبان می‌باشد. ۴) ویروس آندوژن ممکن است به طور خود به خود یا توسط عوامل خارجی (مواد شیمیایی) تحریک شده و در نتیجه تکثیر یابد.

د) طیف میزبان

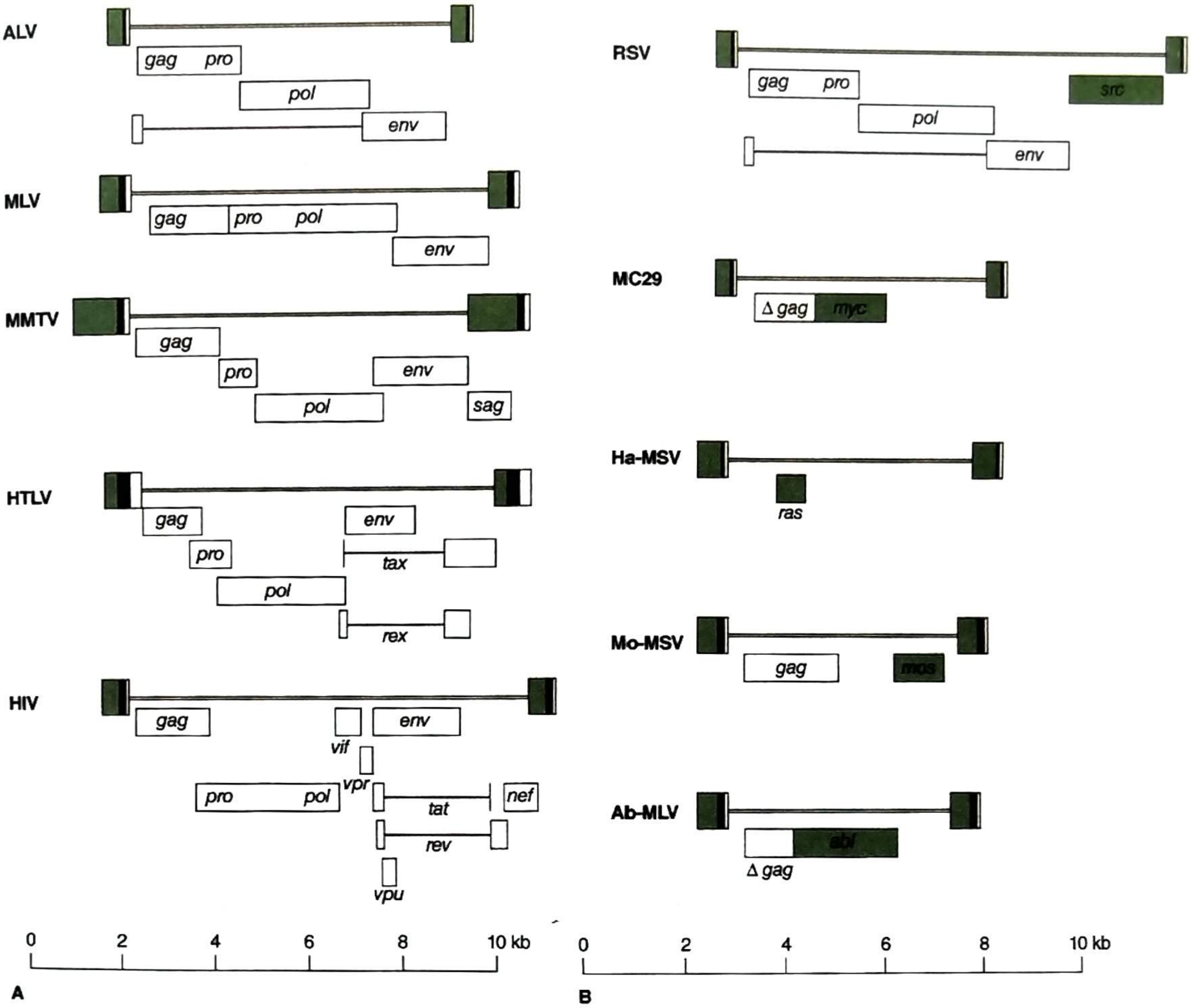
در تعیین طیف میزبانی رتروویروس وجود یا فقدان گیرندهٔ مناسب در سطح سلول، شاخص مهمی می‌باشد. واکنش بین گلیکوپروتئین پوشش ویروس و رسپتور سطح سلولی موجب شروع عفونت می‌گردد. ویروس‌های اکوتروپیک (Ecotropic) تنها سلول‌های میزبان اصلی را آلوده کرده و در آن سلول‌ها تکثیر می‌یابند. ویروس‌های آمفوتروپیک (Amphotropic)، طیف میزبانی وسیع‌تری دارند (نه تنها قادر به آلوده کردن سلول‌های میزبان اصلی می‌باشند بلکه قادرند انواع مختلفی از سلول‌های گونه‌های غیرهم‌تیپ را نیز آلوده سازند) زیرا به گیرنده‌هایی با طیف وسیع در گونه‌های مختلف متصل می‌شوند. ویروس‌های گزنوتروپیک (Xenotropic) می‌توانند در برخی از سلول‌های هترولوگ (خارجی) تکثیر یابند، اما قادر به تکثیر در سلول‌های میزبان طبیعی خود نیستند. برخی از ویروس‌های آندوژن طیف میزبانی گزنوتروپیک دارند.

ه) محتوای ژنتیکی

محتوای ژنتیکی رتروویروس‌ها ساده می‌باشد، اما تعداد و نوع ژن‌های آنها متفاوت است. در خصوصیات بیولوژیکی ویروس ساختمان ژنتیکی آن مؤثر است و در طبقه‌بندی ویروس‌های RNA تومورزا، ساختمان ژنتیکی روشی مفید می‌باشد (شکل ۲-۴۳).

ویروس‌های استاندارد لوسمی، حاوی ژن‌های ضروری برای تکثیر می‌باشند که شامل: ژن gag که پروتئین‌های بخش مرکزی (آنتی‌ژن‌های اختصاصی گروه) را کد می‌کند، ژن Pro که آنزیم پروتئاز را کد می‌کند، ژن pol که آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس (پلی‌مراز) را کد می‌کند و ژن env کدکننده گلیکوپروتئین‌های تشکیل دهندهٔ برآمدگی‌های سطح پوشش ویروسی می‌باشد. در تمامی رتروویروس‌ها ترتیب ژن به صورت 5′-gag-pro-pol-env-3′ می‌باشد.

برخی از ویروس‌ها از جمله رتروویروس‌های انسانی (دلتاویروس‌ها و لنتی‌ویروس‌ها) در پایین دست ژن env حاوی ژن‌های دیگری می‌باشند. ژن tax یا tat یکی از ژن‌های تنظیمی نسخه‌برداری است و یک پروتئین غیرساختمانی را کد می‌کندکه نسخه‌برداری یا کارآیی ترجمه ژن‌های دیگر ویروسی راتغییر می‌دهد. لنتی‌ویروس‌ها، از جمله ویروس نقص ایمنی انسان ژنوم پیچیده‌تر همراه با ژن‌های کمکی اضافی دارند(فصل ۴۴ مراجعه شود).



شکل ۲-۴۳. سازماندهی ژنتیکی رتروویروس‌های شاخص. A: ویروس‌های کامل از نظر تکثیر یا غیرناقص. مثال‌هایی از رتروویروس‌ها با ژنوم‌های ساده و کمپلکس نشان داده شده‌اند، مستطیل، قالب خواندن باز (ORF) برای ژن شاخص را نشان می‌دهد. مستطیل‌هایی که با علایم عمودی مشخص شده‌اند ORFهای مختلف هستند. خطوط افقی که مستطیل‌ها را بهم متصل کرده‌اند، نشان می‌دهند که قطعه پردازش شده است. ژنوم‌های ساده: ALV، ویروس لکوزیس پرندگان (آلفارتروویروس)؛ MLV یا ویروس لوسمی موشی (گامارتروویروس)؛ MMTV یا ویروس تومور پستان موش (بتارتروویروس). ژنوم‌های پیچیده: HTLV، ویروس‌های لوسمی سلول T انسان (دلتارتروویروس)؛ HIV، ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان (لنتی ویروس). B: ویروس‌های حاوی انکوژن‌ها. نمونه‌های متعددی شناسایی و مکان انکوژن سایه‌دار نشان داده شده؛ تمام آنها بجز RSV ناقص هستند. RSV یا ویروس سارکوم Rous (انکوژن Src) (آلفارتروویروس)؛ MC29؛ ویروس میلوسیتوماتوزیس پرندگان (انکوژن Myc) (آلفارتروویروس)؛ Ha-MSV یا ویروس سارکوم موشی Harvey (انکوژن Ras) (گامارتروویروس)؛ Mo-MSV، (دلتارتروویروس)، ویروس سارکوم موشی Moloney (انکوژن Mos) (دلتارتروویروس)؛ Ab-MLV یا ویروس لوسمی موشی Ableson (انکوژن alb) (گامارتروویروس). در قسمت پایین تصویر مقیاس اندازهٔ هر ژنوم نشان داده شده است.

در سلول‌های مناسب رتروویروس‌های مذکور می‌توانند تکثیر یابند. چون این ویروس‌ها فاقد ژن ترانسفورم کننده (onc) هستند، قادر به ترانسفورم کردن سلول‌های موجود درکشت سلولی نمی‌باشند. گرچه ممکن است توانایی ترانسفورم کردن سلول‌های پیش‌ساز در بافت‌های خون‌ساز موجود زنده را داشته باشند.

رتروویروس‌های ترانسفورم کننده مستقیم، حاوی ژن onc می‌باشند. در انواع مختلفی از ویروس‌های RNAدار ایجاد کننده تومور، ژن‌های ترانسفورم کننده نمایند. ژن‌های سلولی هستند که قبلاً توسط این ویروس‌ها از سلول گرفته شده و وارد ژنوم ویروس‌ها شده است (شکل ۲-۴۳).

در میزبان‌های حیوانی مناسب این ویروس‌ها به شدت سرطان‌زا بوده و قادر به ترانسفورم سلول‌های کشت می‌باشند. در این ویروس‌ها به جز تعداد کمی از آنها، در اثر الحاق DNA ویروسی به ژنوم سلولی بخشی از ژنوم ویروسی حذف می‌گردد. در نتیجه چرخه تکثیر ویروس‌های سارکوم ناقص بوده و تنها در حضور ویروس‌های کمکی، ویروس‌های جدید تکثیر می‌یابند. معمولاً رتروویروس‌های دیگری (ویروس‌های لوسمی) ویروس‌های کمکی بوده که احتمالاً با روش‌های مختلفی با ویروس ناقص، نوترکیبی انجام می‌دهند. منبع بسیاری از انکوژن‌های شناخته شده سلولی رتروویروس‌های ترانسفورم‌کننده ناقص می‌باشند.

و) توانایی سرطانزایی

خاصیت سرطانزایی بالایی در رتروویروس‌های حاوی انکوژن‌ها دیده شده است. گاهی این ویروس‌ها را عوامل ترانسفورم کننده حاد می‌نامند، زیرا بعد از یک دورهٔ کمون خیلی کوتاه در موجود زنده تومور ایجاد می‌کنند و در سلول‌های کشت به سرعت تغییرات مورفولوژیک ایجاد می‌کنند. رتروویروس‌هایی که خاصیت انکوژنی (سرطان‌زایی) ندارند، قدرت سرطان‌زایی کمتری دارند. پس از یک دورهٔ کمون طولانی بیماری (معمولاً در سلول‌های خونی) ایجاد می‌شود و در واقع سلول‌ها را به طور آهسته ترانسفورم می‌کنند و قادر به ترانسفورم کردن سلول‌های موجود در کشت سلولی نمی‌باشند.

در نتیجهٔ فعال‌شدن و بیان بیش از حد یک ژن سلولی ترانسفورماسیون نئوپلاستیک (سرطانی) رخ می‌دهد که در حالت طبیعی بیان کمی دارد. در مورد ویروس‌های ترانسفورم کنندهٔ حاد، ژن سلولی از طریق نوترکیبی به درون ژنوم ویروسی وارد می‌شود و به‌صورت ژن ویروسی تحت کنترل پروموتور ویروسی بیان می‌شود. پروموتور ویروسی یا جزء تقویت کننده در ویروس‌های لوسمی، در مجاورت ژن سلولی بر روی کروموزوم سلول الحاق می‌گردد.

تکثیر رتروویروس‌ها

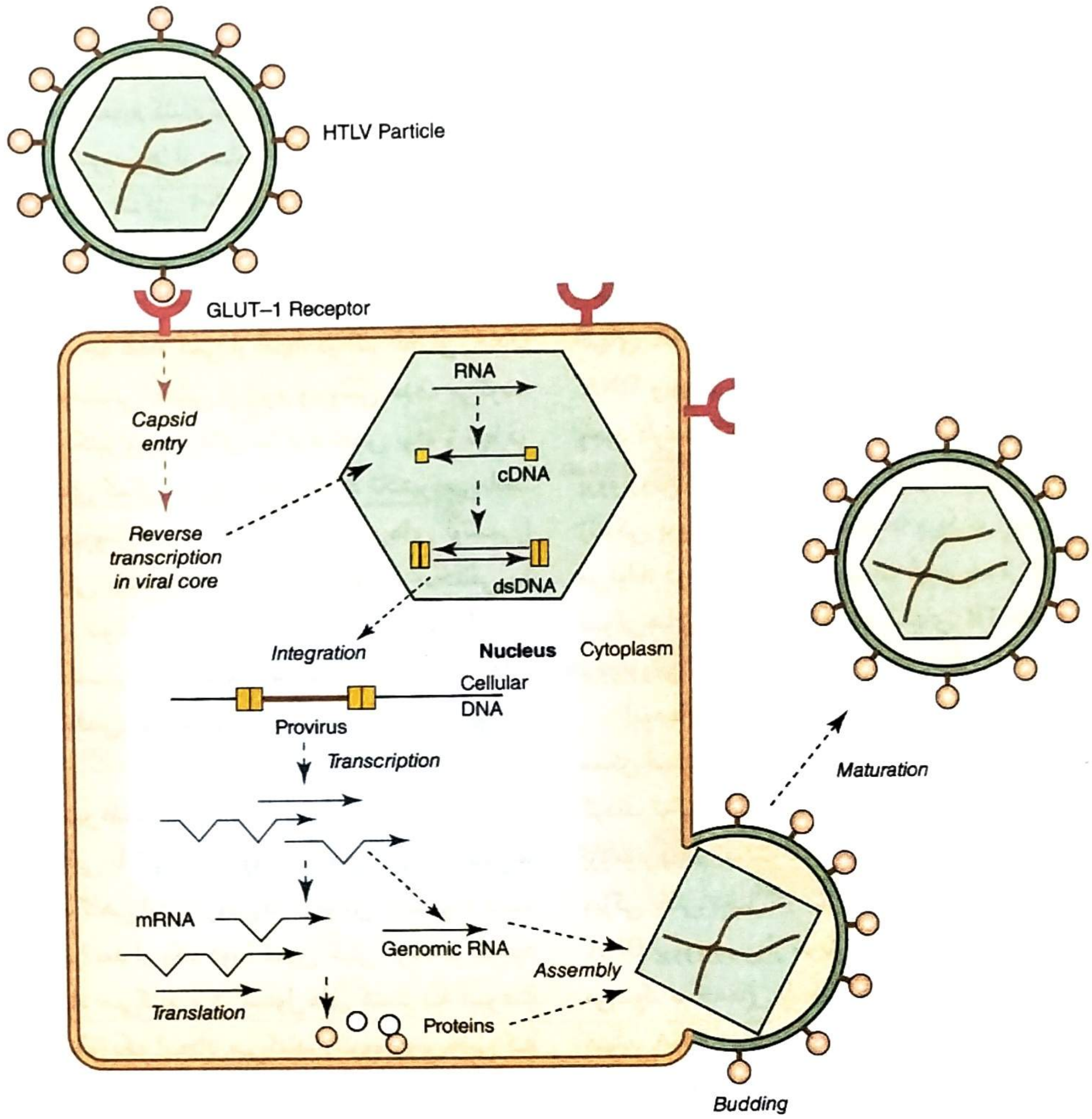
در شکل ۳-۴۳ چرخهٔ تکثیر رتروویروس‌ها (HTLV) نشان داده شده است. ژن Pol، پروتئین پلی‌مراز منحصر به فردی را کد می‌کند (ترانس‌کریپتاز معکوس) که ۴ فعالیت آنزیمی (پروتئاز، پلی‌مراز، RNase H و اینتگراز) دارد. بعد از اینکه ذرات ویروسی به سطح سلول میزبان متصل و وارد آن شدند، RNA ویروسی به عنوان الگویی برای سنتز DNA ویروسی از طریق عمل آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس (یک DNA پلی‌مراز وابسته به RNA) عمل می‌کند. توالی‌ها از هر دو انتهای RNA ویروسی تا زمان تکمیل فرآیند مضاعف شده و واحد تکراری انتهایی طویلی در هر انتهای DNA ویروسی تشکیل می‌دهد (شکل ۴-۴۳). تنها در DNA ویروسی این واحدهای تکراری انتهایی طویل (LTR) وجود دارند. DNA ویروسی که جدیداً تشکیل شده، به عنوان پروویروس به DNA سلول میزبان الحاق می‌گردد. ساختار ژنتیکی پروویروس ثابت است، اما ورود به ژنوم سلول میزبان می‌تواند در نقاط مختلفی صورت گیرد. بعد از الحاق از طریق توالی‌های اختصاصی در دو انتهای LTRها جهت دقیق پروویروس تعیین می‌شود.

ژنوم‌های جدید ویروسی که بدین ترتیب تشکیل شده‌اند ممکن است از DNA پروویروس به صورت RNA نسخه‌برداری گردند. توالی U3 در واحدهای تکراری طویل انتهایی شامل هم پروموتر و هم تقویت کننده می‌باشند. تقویت کننده ممکن است با ویژگی بافتی دخیل در بیان ویروس مرتبط باشد. نسخه‌برداری DNA پروویروسی از طریق آنزیم میزبانی، RNA Pol II انجام می‌شود. نسخه‌های با طول کامل (پلی‌آدنیله و کلاهک‌دار) به عنوان RNA ژنومی برای کپسیددارشدن ویریون‌های جدید عمل می‌کنند. برخی از نسخه‌ها پردازش شده و mRNAهای تحت ژنومی ترجمه می‌گردند تا پروتئین‌های پیش‌ساز ویروسی تولید شوند. سپس این پروتئین‌ها پس از تغییراتی به شکل فرآورده‌های پروتئینی نهایی در می‌آیند.

چنانچه ویروس به طور تصادفی دارای ژن ترانسفورم کننده باشد، انکوژن در تکثیر ویروس نقش ندارد. برعکس، ژن‌های ترانسفورم کننده در ویروس‌های DNAدار ایجادکننده تومور جهت تکثیر ویروس ضروری می‌باشند.

ذرات ویروسی تجمع یافته و از طریق جوانه‌زدن از غشاهای پلاسمایی سلول‌های آلوده میزبان آزاد می‌شوند. سپس پروتئین‌های gag و pol توسط پروتئاز ویروسی از پلی‌پروتئین پیش‌ساز جدا می‌شوند و یک ویریون عفونی حاوی ترانس‌کریپتاز معکوس به وجود می‌آید که می‌تواند سلول بعدی را آلوده کند.

یکی از خصوصیات بارز رتروویروس‌ها سیتولیتیک نبودن این ویروس‌ها است که موجب نابودی سلول‌هایی که در آنها



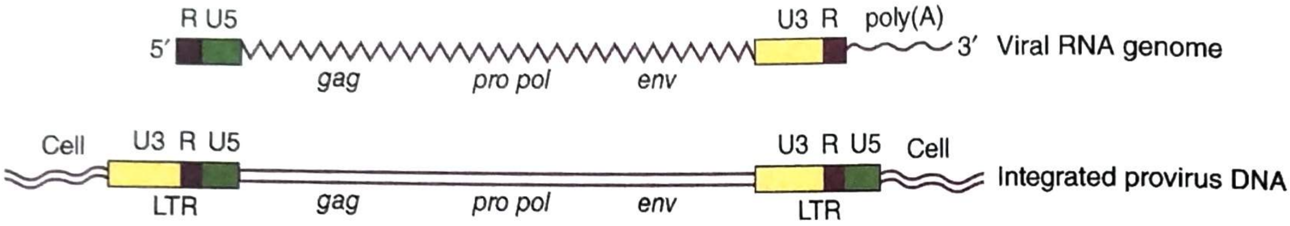
شکل ۳-۴۳. مروری بر چرخه تکثیر ویروس لنفوتروپیک T انسانی (HTLV). ذرهٔ ویروس به رسپتور سطح سلول متصل شده و قسمت مرکزی ویریون وارد سلول می‌گردد. آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس ویروسی از RNA ژنومی کپی DNA درون کپسید در سیتوپلاسم تولید می‌کند. DNA وارد هسته می‌شود و به طور اتفاقی در داخل DNA سلول الحاق می‌یابد و پروویروس تشکیل می‌دهد. این پروویروس که به DNA سلول ملحق شده به عنوان الگویی برای سنتز نسخه‌های ویروسی عمل می‌کند که برخی از آنها پردازش نشده و به صورت RNAهای ژنومی کپسیددار می‌گردند و بقیه یا برخی دیگر پردازش شده و به عنوان mRNAها عمل می‌کنند. پروتئین‌های ویروسی سنتز می‌شوند، پروتئین‌ها و ذرات ویروسی تجمع می‌یابند و ذرات ویروسی از غشاء سلول جوانه می‌زنند. پروتئین‌های کپسید توسط فرایندهای پروتئولیتیکی از طریق پروتئازهای ویروسی تولیدکننده ویروس کامل (ویریون‌های عفونی) پردازش می‌گردند که در تصویر به صورت تغییر از مربع به بخش مرکزی ۲۰ وجهی نشان داده شده است.

تکثیر یافته‌اند، نمی‌گردند (فصل ۴۴ را ببینید). بنابراین، پروویروس در DNA سلول تا پایان عمر باقی می‌ماند. برای درمان عفونت مزمن رتروویروسی هنوز راهی شناخته‌نشده است.

رتروویروس‌های انسانی

الف) ویروس‌های لنفوتروپیک T انسانی

تنها چند رتروویروس با تومورهای انسانی مرتبط می‌باشند. ویروس لنفوتروپیک T انسانی (HTLV) گروهی از ویروس‌ها



شکل ۴-۴۳. مقایسهٔ ساختمان ژنوم RNA رتروویروس و DNA پروویروس الحاق یافته به آن. هر ذره ویروسی دارای دو کپی مشابه از ژنوم RNA تک رشته‌ای می‌باشد. انتهای ′۵ حاوی بخش کلاهک و انتهای ′۳ مولکول حاوی قسمت پلی‌آدنیله شده می‌باشد. در هر دو انتهای ژنوم توالی کوتاهی به نام R تکرار شده است. در نزدیک انتهای ′۵ (U5) و ′۳ (U3) توالی‌های منحصر به فردی وجود دارد. بخش U3 حاوی توالی‌های پروموتر و تقویت‌کننده می‌باشد. ساختمان‌های LTR در دو طرف DNA پروویروس الحاق یافته، وجود دارند که طی سنتز کپی DNA توسط آنزیم RT ایجاد شده‌اند. هر LTR حاوی توالی‌های U5، R و U3 می‌باشند. LTRها و بخش‌های کدکنندهٔ ژنوم رتروویروس براساس مقیاس، ترسیم نشده‌اند.

می‌باشند که هزاران سال در انسان‌ها وجود دارند. HTLV عامل لنفوما- لوکمی سلول T بالغین (ATL) و همچنین نوعی اختلال تخریب کنندهٔ سیستم عصبی به نام فلج تشنجی (حمله‌ای) گرمسیری می‌باشد. این ویروس‌ها فاقد انکوژن می‌باشند. ۳ ویروس مشابه آن به نام‌های HTLV-2، HTLV-3 و HTLV-4 نیز جدا شده، اما با بیماری خاصی مرتبط نیست. HTLV-1 و HTLV-2 که حدود ۶۵ درصد هومولوژی سکانس دارند، واکنش متقاطع سرولوژیکی مشخصی نشان می‌دهند.

ویروس‌های لنفوتروپیک انسانی به سلول‌های T بالغ تمایل زیادی دارند. در افراد آلوده HTLV-1 به میزان کمی بیان می‌شود. توالی‌های پروموتور - تقویت‌کننده موجود در واحد تکراری طویل انتهایی (LTR) ممکن است مسئول سیگنال‌های مرتبط با فعالیت و تکثیر سلول‌های T باشد. اگر چنین باشد ممکن است تکثیر ویروس به تکثیر سلول میزبان وابسته باشد و این حالت استراتژی تکثیر مناسب ویروسی را تضمین می‌نماید.

رتروویروس‌های انسانی دارای خاصیت تنظیمی متقابل (Transregulating) می‌باشند (شکل ۲-۴۳). آنها حامل ژن tax بوده که موجب تغییر بیان سایر ژن‌های ویروسی می‌گردد. تصور می‌شود که برای تکثیر ویروس در موجود زنده ژن‌های با اثر تنظیم متقابل (Tran-activating regulatory) ضروری بوده و ممکن است از طریق ژن‌های سلولی تعدیل کننده که رشد سلولی را تنظیم می‌کنند نقش داشته باشند.

چندین زیرتیپ ژنتیکی HTLV-1 وجود دارد که زیرتیپ‌های A، B و C مهم‌ترین آنها می‌باشند (زیرتیپ‌ها معرف سروتیپ‌های مجزا نمی‌باشند).

ویروس گسترش جهانی دارد و تخمین می‌زنند که حدود ۲۰ میلیون فرد آلوده وجود داشته باشد. در مناطق جغرافیایی خاص مانند جنوب ژاپن، Melanesia، حوزهٔ کارائیب، مرکز و جنوب آمریکا و بخش‌هایی از آفریقا بیماری‌های ناشی از آن مشاهده می‌شود (شکل ۵-۴۳). با وجود این کمتر از ۱ درصد مردم سراسر جهان آنتی‌بادی ضد HTLV-1 دارند و بیش از ۵ درصد جمعیت در نواحی آندمیک ممکن است از نظر سرمی مثبت باشند.

لنفومای پوستی سلول T بالغین (ATL) به درمان پاسخ ضعیفی نشان می‌دهد. میزان بقاء ۵ ساله برای این بیماران کمتر از ۵ درصد می‌باشد.

به نظر می‌رسد که سلول آلوده در انتقال HTLV-1 نقش داشته باشد. یک عامل مهم در انتقال ویروس به کودک، تغذیه با شیر مادر است. تخمین می‌زنند که میزان انتقال ویروس از مادر به کودک ۲۵-۱۵ درصد باشد. این عفونت‌ها که از اوایل زندگی کسب می‌شوند با بیشترین خطر ATL همراه می‌باشند. مسیر دیگر انتقال HTLV-1 از طریق سوزن‌های آلوده مشترک (معتادین به مواد مخدر تزریقی) و تماس جنسی می‌باشد.

بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک، ارتباط عفونت HTLV-1 را با سندرمی به نام میلوپاتی مرتبط با HTLV-1 یا فلج تشنجی گرمسیری (HAM/TSP) نشان می‌دهد. ضعف پیشرونده عضلات پاها و قسمت‌های پایین‌تر بدن تظاهرات بالینی مهم این بیماری می‌باشد. هوش و حواس بیمار سالم است. در مناطق گرمسیری بیماری HAM/TSP مانند بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) در کشورهای غربی حائز اهمیت می‌باشد. سایر بیماری‌های مرتبط با HTLV-1 عبارتند از: عفونت‌های چشمی و درماتیت عفونی.



شکل ۵-۴۳. توزیع جغرافیایی زیرتیپ‌های HTLV-1 به صورت کانون‌های آندمیک می‌باشد. A: ژاپن، هند، کارائیب و آند B: ژاپن و هند C: آفریقای غربی و کارائیب D: آفریقای مرکزی E: گینه نو Papua.

ب) ویروس‌های تضعیف ایمنی انسانی

یک گروه از رتروویروس‌های انسانی به عنوان عامل ایدز می‌باشند (فصل ۴۴ مراجعه شود). این ویروس‌ها سیتولیتیک بوده و ترانسفورم کننده نمی‌باشند. با وجود این، بیماران ایدزی مستعد انواع مختلف سرطان‌ها می‌باشند زیرا در این بیماران مهار سیستم ایمنی دیده می‌شود. این سرطان‌ها شامل لنفوما و سرطان سرویکس (گردن رحم)، کاپوسی سارکوما، سرطان گردن، سرطان کبد و سرطان دهان می‌باشند.

ج) سایرین

در پریمات‌های غیرانسانی موجود در باغ‌وحش‌ها ویروس کف‌آلوده میمون‌ها (Simian foamy virus) از جنس اسپوماویروس به میزان زیادی شایع می‌باشند. افرادی که به دلیل شغلی با این میمون‌ها در تماس هستند، ممکن است با این ویروس آلوده شوند؛ اما تاکنون این عفونت‌ها بیماری شناخته شده‌ای ایجاد نکرده است.

ویروس‌های مولد تومور DNA

تفاوت‌های اساسی بین انکوژن‌های ویروس‌های دارای DNA و RNA مولد تومور وجود دارد. در ویروس‌های DNA تومورزا، ژن‌های ترانسفورم‌کننده اعمال مورد نیاز برای تکثیر ویروس را کد می‌کنند و در سلول‌های طبیعی ژن‌های مشابه آنها وجود ندارند. در صورتی که رتروویروس‌ها انکوژن‌های سلولی الحاق یافته را با خود دارند که در تکثیر ویروسی نقشی ندارند. به منظور شناخت عملکرد پروتئین‌های ترانسفورم کننده در ویروس‌های DNAدار شناسایی اهداف سلولی این پروتئین‌ها ضروری است. در جدول ۴-۴۳ نمونه‌هایی از چنین واکنش‌هایی نشان داده شده است.

ویروس هپاتیت B

ویروس هپاتیت B (به فصل ۳۵ مراجعه شود) عضوی از خانوادهٔ هپادنا ویریده است که ویریون‌های کروی شکل ۴۲ نانومتری و ژنوم DNA حلقوی دورشته‌ای به اندازهٔ ۳/۲kbp دارد. علاوه بر ایجاد هپاتیت، ویروس هپاتیت B فاکتور خطری در پیشرفت سرطان کبد در انسان می‌باشد. بررسی‌های اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی عفونت پایدار با ویروس هپاتیت B را تأیید کرده است که عامل مهمی در بیماری مزمن کبدی و پیشرفت سرطان هپاتوسلولار می‌باشد. عفونت‌های ناشی از ویروس هپاتیت B در بزرگسالان رخ می‌دهد و معمولاً بهبود می‌یابند، اما در بیش از ۹۰ درصد موارد عفونت‌های اولیه در نوزادان و کودکان جوان تمایل به مزمن‌شدن دارند. عفونت‌های پایدار ویروس هپاتیت B که در اوایل زندگی رخ می‌دهند، در سال‌های بعدی بیشترین خطر بروز سرطان کبد را دارند. مکانیسم سرطان‌زایی

جدول ۴-۴۳. مثال‌هایی از انکوپروتئین‌های ویروس‌های حاوی DNA و واکنش‌های پروتئین‌های سلولی [1]

ویروس	انکوپروتئین‌های ویروسی	هدف‌های سلولی
پولیوماویروس SV40	آنتی‌ژن T بزرگ	pRb و p53
	آنتی‌ژن t کوچک	PP2A
پاپیلوماویروس انسانی	E6	p53, DLG, MAGI-1, MUPP1
	E7	pRb
پاپیلوما ویروس گاوی	E5	رسپتور $PDGF\beta$
آدنوویروس	E1A	pRb
	E1B-55K	p53
آدنوویروس ۹	E4ORF1	DLG, MAGI-1, MUPP1
هرپس ویروس EBV	LMP1	TRAFs

۱- علایم اختصاری مورد استفاده: p53، فرآورده ژن p53؛ pRb فرآوردهٔ ژن رتینوبلاستوما؛ PP2A، پروتئین فسفاتاز 2A؛ PDGF، فاکتور رشد حاصل از پلاکت؛ EBV، اپشتاین بار ویروس؛ TRAF، فاکتور مرتبط با رسپتور نکروز تومور؛ DLG، MAGI-1 و MUPP1، اعضای خانواده پروتئین‌های سلولی که حاوی دومن‌های PDZ می‌باشند.

آن مبهم می‌باشد. عفونت پایدار ویروسی منجر به نکروز، التهاب و نوزایش سلول‌های کبدی می‌گردد که به مرور زمان به سیروز کبدی منجر می‌شود و سرطان سلول کبدی معمولاً از این زمینه ایجاد می‌شود. پروتئین ترانس اکتیواتور ویروس هپاتیت B (پروتئین X) یک انکوپروتئین بالقوه ویروسی است. آفلاتوکسین به عنوان کارسینوژن تغذیه‌ای ممکن است کوفاکتوری برای سرطان سلول کبدی به خصوص در آفریقا و چین باشد.

بیش از ۲۵۰ میلیون فرد در سراسر دنیا با عفونت مزمن هپاتیت B زندگی می‌کنند، که با بیش از ۸۰۰,۰۰۰ مورد مرگ به طور سالانه به دلیل سیروز و سرطان هپاتوسلولار همراه است.

امکان جلوگیری از سرطان سلول کبدی با ورود واکسن مؤثر هپاتیت B افزایش می‌یابد، به خصوص در مناطقی از جهان که عفونت با ویروس هپاتیت B هیپرآندمیک است (مانند آفریقا، چین، جنوب شرقی آسیا). ۲۰ سال پس از شروع برنامه واکسیناسیون هپاتیت B در تایوان، میزان عفونت هپاتیت مزمن B و شیوع سرطان کبد به طور چشمگیری کاهش پیدا کرد.

برای بررسی عفونت‌های ناشی از ویروس هپاتیت B در انسان حیوان مدل مناسب موش خرمای آمریکایی می‌باشد. یک ویروس مشابه یعنی ویروس هپاتیت موش خرمای آمریکایی عفونت مزمنی در نوزادان و موش خرمای بالغ ایجاد می‌کند که در برخی از این حیوانات در مدت سه سال، سرطان کبد ایجاد می‌شود.

پولیوماویروس‌ها

در جدول ۵-۴۳ ویژگی‌های مهم پولیوما ویروس‌هاذکر شده است.

طبقه‌بندی

خانواده پولیوماویریده با تنها یک جنس پولیوماویروس قبلاً بخشی از خانوادهٔ پاپیلوما ویریده بود (این خانواده دیگر وجود ندارد). پولیوما ویروس‌ها، ویروس‌های کوچک به قطر ۴۵ نانومتر هستند که ژنوم حلقوی DNA دورشته‌ای دارند (اندازهٔ 5kbp و وزن مولکولی 3×10^6 دالتون) و ژنوم آنها درون کپسید فاقد پوشش با تقارن بیست وجهی قرار گرفته است (شکل ۶-۴۳). هیستون‌های سلولی برای متراکم نمودن DNA ویروسی در ذرات ویروسی به کار می‌روند.

پولیوماویروس‌ها ویروس‌های سادهٔ مولد تومور حاوی DNA هستند که اطلاعات ژنتیکی (۶ یا ۷ ژن) محدودی دارند. گونه‌های متعددی شناسایی شده‌اند، از جمله تومور ویروس SV40 و سایر آنها که انسان را آلوده می‌کنند (BK، JC، KI، WU، MCV، HPyV6، HPyV7، HPyV10 و TSV). برخی از گونه‌های پستانداران و پرندگان حامل گونه‌های پولیوماویروس ویژهٔ خود می‌باشند.

تکثیر پولیوماویروس

ژنوم پولیوماویروس حاوی نواحی اولیه (Early) و تأخیری (Late) می‌باشد (شکل ۷-۴۳). نواحی تأخیری در سنتز پروتئین‌های پوششی ویروس نقش داشته و در سلول‌های ترانسفورم شده بیان نمی‌گردند. نواحی اولیه مدت کوتاهی پس از عفونت بیان می‌شوند و حاوی ژن‌هایی هستند که پروتئین‌های اولیه را کد می‌کنند مانند آنتی‌ژن بزرگ تومور (T) SV40 که در سلول‌های مجاز برای تکثیر DNA ویروسی ضروری است وآنتی‌ژن کوچک توموری (t). ژنوم پولیوما ویروس موشی، سه پروتئین اولیه (کوچک، متوسط و آنتی‌ژن‌های T بزرگ) را کد

جدول ۵-۴۳. خصوصیات مهم پولیوماویروس‌ها[1]

ویریون: بیست وجهی، قطر ۴۵ نانومتر

ترکیب: DNA (۱۰ درصد)، پروتئین (۹۰ درصد)

ژنوم: DNA دورشته‌ای، حلقوی، اندازهٔ ۵kbp

پروتئین‌ها: ۳ پروتئین ساختمانی، هیستون‌های سلولی DNA را در ویریون متراکم می‌سازند.

پوشش: ندارد.

تکثیر: هسته

خصوصیات بارز:

تحریک سنتز DNA سلول

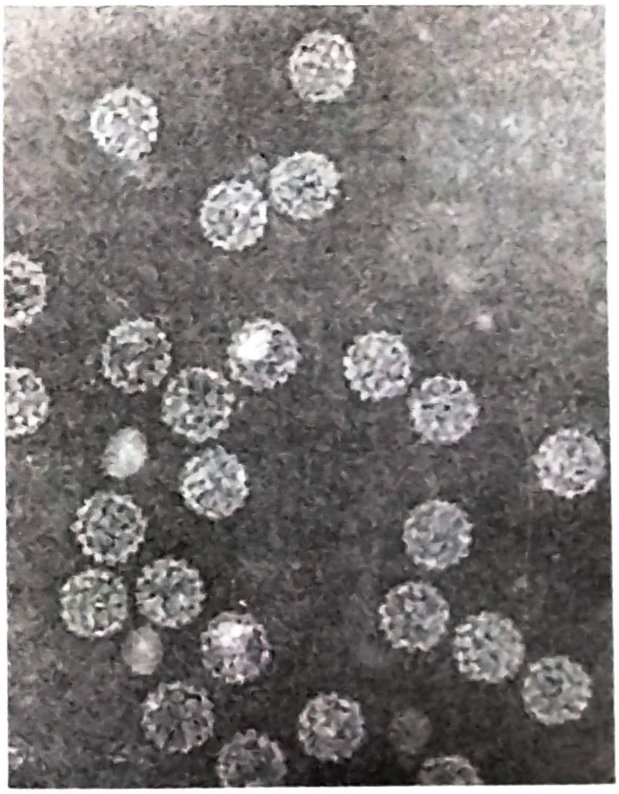
انکوپروتئین‌های ویروسی با پروتئین‌های مهارکنندهٔ تومور واکنش می‌دهند.

مدل مهمی از ویروس‌های تومورزا است.

ویروس‌های انسانی می‌توانند باعث بیماری کلیوی و عصبی گردند.

ممکن است سرطان انسانی ایجاد کنند.

1. قبلاً در خانوادهٔ پاپوواویریده طبقه‌بندی شده بودند.



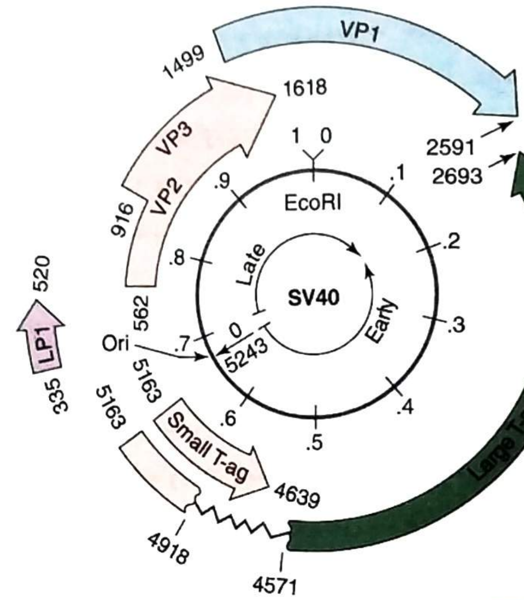
شکل ۶-۴۳. پولیوماویروس SV-40. فرآورده‌های تخلیص شده ویروسی که با فسفوتنگستات رنگ‌آمیزی منفی شده‌اند (۱۵۰,۰۰۰×).

می‌کند. یک یا دو تا از آنتی‌ژن‌های T تنها فرآورده‌های ژن ویروسی مورد نیاز برای ترانسفورماسیون سلول‌ها می‌باشند. معمولاً پروتئین‌های ترانسفورم کننده باید به صورت مداوم برای سلول‌ها سنتز شوند تا ترانسفورم باقی بمانند. ناحیه تأخیری شامل ژن‌های مسئول سنتز پروتئین‌های پوششی می‌باشد، در ترانسفورماسیون نقشی ندارند و معمولاً در سلول‌های ترانسفورم شده بیان نمی‌گردند.

آنتی‌ژن T ویروس SV40 با فرآورده ژن‌های مهارکنندهٔ تومور یعنی اعضاء خانوادهٔ Rb و p53 واکنش می‌دهند(جدول ۴-۴۳). در چرخهٔ تکثیر ویروس واکنش‌های آنتی‌ژن Tبا پروتئین‌های سلولی مهم می‌باشند. تشکیل کمپلکس،اثرات مهاری pRb و p53 بر رشد سلولی را از طریق این واکنش متوقف می‌کند و به سلول‌ها اجازه می‌دهد وارد مرحله S شوندتا اینکه DNA ویروسی تکثیر یابد. غیرفعال‌سازی پروتئین‌های سلولی در اثر اتصال به آنتی‌ژن T در فرآیند ترانسفورماسیون با واسطه ویروس نقش اساسی دارد. چرا که در حالت عادی p53، DNA آسیب دیده را تشخیص می‌دهد و موجب مهار پیشرفت چرخه سلولی یا فعال شدن آپوپتوزیس می‌گردد. توقف عملکرد این پروتئین به تجمع سلول‌های بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن T با موتاسیون‌های ژنومی منجر می‌گردد و ممکن است رشد سرطانی را افزایش دهد.

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

پولیوماویروس‌های انسانی BK و JC به طور وسیعی در جمعیت‌های انسانی پراکنده‌اند، زیرا آنتی‌بادی اختصاصی در سرم ۸۰-۷۰ درصد بالغین وجود دارد. عفونت معمولاً در اوایل کودکی رخ می‌دهد. هر دو ویروس ممکن است در کلیه‌ها و بافت‌های لنفوئیدی اشخاص سالم بعد از عفونت اولیه پایدار بمانند و ممکن است در هنگام آسیب سیستم ایمنی میزبان به عنوان مثال از طریق پیوند کلیه، دوران بارداری یا افزایش سن مجدداً فعال گردند. ویروس‌هایی که اغلب از بیماران دچار نقص سیستم ایمنی جدا می‌شوند ممکن است بیماری ایجاد کنند. ویروس BK موجب سیستیت خونریزی دهنده در دریافت‌کنندگان پیوند مغز استخوان می‌گردد و همچنین عامل نفروپاتی مرتبط با پولیوماویروس در دریافت کنندگان پیوند کلیه می‌باشد که یک بیماری جدی است و در بیش از ۵٪ دریافت کنندگان پیوند رخ می‌دهد و سبب پس‌زدن پیوند در ۵۰٪ بیماران آلوده شده می‌شود. ویروس JC عامل لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML) می‌باشد که بیماری کشنده مغزی است و در برخی از



شکل ۷-۴۳. نقشه ژنتیکی پولیوماویروس SV-40. دایرهٔ ضخیم معرف ژنوم DNA حلقوی SV-40 می‌باشد. سایت منحصر به فرد EcoR1 در نقشهٔ با واحد ۰/۱ نشان داده شده است. تعداد نوکلئوتید در ناحیه ori با تکثیر DNA ویروسی شروع و خاتمه می‌یابد (۰/۵۲۴۳). نوک فلش ORF را نشان می‌دهد که پروتئین‌های ویروسی را کد می‌کنند. ابتدا و انتهای هر ORF از طریق تعدادی نوکلئوتید نشان داده شده است. سایه‌های مختلف ترسیم شده ORFهای پلی‌پپتیدهای متفاوت ویروسی را نشان می‌دهد. لازم به ذکر است که آنتی‌ژن T بزرگ (T-ag) بر روی ژنوم توسط دو قطعه مجزا سنتز می‌گردد. ژنوم به نواحی اولیه و تأخیری تقسیم می‌شود که قبل و بعد از بروز تکثیر DNA ویروسی به ترتیب بیان می‌شوند. در سلول‌های ترانسفورم شده، فقط ناحیه اولیه بیان می‌شود.فرم متصل به غشای SV40 مرتبط با آنتی‌ژن تومور بزرگ SV40: خصوصیات بیولوژیکی و بیوشیمیایی.

افراد دچار نقص ایمنی؛ به خصوص افرادی که به دلیل استفاده از درمان‌های مهاری یا عفونت با ویروس نقص ایمنی دچار ضعف ایمنی سلولی هستند، اتفاق می‌افتد. PML حدود ۵ درصد از بیماران ایدزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. دو ویروس JC و BK از لحاظ آنتی‌ژنی مجزا بوده، اما آنتی‌ژن T مشابه آنتی‌ژن SV40 تولید می‌کنند. این ویروس‌های انسانی می‌توانند سلول‌های جونده را ترانسفورم نمایند و تومورهایی در هامسترهای نوزاد ایجاد کنند. ویروس JC با تومورهای مغزی انسان مرتبط بوده اما نقش اتیولوژیک آن هنوز مشخص نشده است.

ویروس‌های KI و WU در سال ۲۰۰۷ در آسپیره نازوفارنژیال کودکان مبتلا به عفونت تنفسی کشف شدند. پولیوماویروس سلول Merkel در سال ۲۰۰۸ در کارسینومای سلول Merkel که نوع نادری از تومور پوستی با منشأ نورواندوکرین است شناسایی شد. بررسی شیوع‌سرولوژی نشان می‌دهد عفونت با ویروس‌های KI، WU و ویروس سلول Merkel انتشار وسیعی داشته و اغلب در کودکان اتفاق می‌افتد. HPyV6، HPyV7، و HYyV10 ظاهراً جزء اصلی پوست انسان هستند. پولیوماویروس مرتبط با تریکودیسپلازی اسپینولوزا (Trichodysplasia spinulosa- (TSV) associated polyomavirus)، در ضایعات پوستی در حال تکثیر شناسایی گردید، HPyV9 در خون بیماران تحت مهار ایمنی شناسایی شد، و HPyV12 در بافت کبد یافت گردید. سایر پولیوماویروس‌ها در مدفوع انسان یافت شده‌اند، از جمله MWPyV، و پولیومایروس STL. به دلیل کشف اخیر این ویروس‌ها، اطلاعات در رابطه با نقش آنها در بیماریزایی اندک است.

به نظر می‌رسد که ویروس Merkel cell عامل مهمی در کارسینومای Merkel cell است. در بسیاری از تومورها، DNA ویروس به سلول‌های توموری اینتگره می‌شود. بیان انکوژن برای رشد سلولی نیاز است و ژنوم ویروس‌های اینتگره شده در ژن آنتی‌ژن T که از تکثیر DNA ویروس ممانعت می‌کنند دچار جهش شده‌اند.

SV40 در انواع مشخصی از سلول‌های میمون و انسان تکثیر می‌یابد و در هامسترهای تلقیح شده به طور تجربی و موش‌های ترانس‌ژنیک به میزان زیادی تومورزا بوده و می‌تواند برخی از سلول‌های موجود در کشت را ترانسفورم نماید. در میزبان طبیعی این ویروس مانند میمون رزوس القاء تومور بندرت مشاهده می‌شود. SV40 ممکن است موجب بیماری مشابه PML در میمون‌های رزوس گردد.

SV40 منجر به آلودگی تعداد زیادی از واکسن‌های حاوی پولیوماویروس غیرفعال و تخفیف حدت یافته تهیه شده از سلول‌های میمون آلوده به این ویروس گردید. طی سال‌های ۱۹۶۳-۱۹۹۵ میلیون‌ها نفر در سراسر جهان واکسن‌هایی را که با SV40 آلوده شده بود، دریافت کردند. در انسان شیوع عفونت‌های SV40 مشخص نیست. امروزه SV40 در انسان شناسایی شده است مثل افراد بسیار جوانی که از طریق واکسیناسیون در معرض این ویروس قرار گرفته‌اند. مدارک موجود پیشنهادکنندهٔ این مطلب است که ممکن است SV40 (و سایر

جدول ۶-۴۳. خواص مهم پاپیلوما ویروس‌ها[1]

ویریون: بیست وجهی، به قطر ۵۵ نانومتر

ترکیب: DNA (۱۰ درصد)، پروتئین (۹۰ درصد)

ژنوم: DNA دورشته‌ای، حلقوی، ۸kbp

پروتئین‌ها: دو پروتئین ساختاری، هیستون‌های سلولی DNA را در ویریون متراکم می‌سازند.

پوشش: ندارد.

تکثیر: هسته

خصوصیات بارز:

تحریک سنتز DNA سلول

طیف میزبانی محدود و گرایش بافتی

عامل مشخص سرطان انسانی، خصوصاً سرطان گردنی از طریق انکوپروتئین‌هایی که با پروتئین‌های مهارکننده تومور واکنش می‌دهند.

1. قبلاً در خانواده پاپوواویریده طبقه‌بندی می‌کردند.

پولیوماویروس‌ها) از راه مدفوعی – دهانی به انسان منتقل شوند.

در انواعی از تومورهای انسانی از جمله تومورهای مغزی، مزوتلیوما، و لنفوما DNA ویروس SV40 را شناسایی کرده‌اند. نقش SV40 در تشکیل سرطان‌های انسانی شناخته شده نیست.

طیف میزبانی پولیوماویروس‌ها اغلب محدود است. معمولاً گونه‌های منفرد و انواع مشخص سلولی در آن گونه‌ها آلوده می‌شوند. موارد استثناء شامل پولیوماویروس‌های SV40 و ویروس BK می‌باشند. SV40 همچنین می‌تواند سلول‌های انسانی و انسان‌ها را آلوده سازد و ویروس BK می‌تواندبرخی از میمون‌ها و سلول‌های میمون را آلوده نماید.

پاپیلوماویروس‌ها

در جدول ۶-۴۳ ویژگی‌های مهم پاپیلوما ویروس‌ها ذکر شده است.

طبقه‌بندی

خانواده پاپیلوماویریده خانواده ویروسی بسیار بزرگی است که اخیراً به ۱۶ جنس تقسیم می‌گردد و ۵ جنس از آنها شامل اعضایی است که انسان را آلوده می‌کنند [آلفا، بتا، گاما، موپا (Mupa) و نوپا پاپیلوماویروس (Nupa papillomavirus)]. پاپیلوما ویروس‌ها قبلاً جز خانواده پاپوواویریده بودند. اگرچه پاپیلوماویروس‌ها و پولیوماویروس‌ها شباهت‌هایی در مورفولوژی، ترکیب اسید نوکلئیک و توانایی انتقال دارند، اما در سازمان‌دهی ژنوم و بیولوژی تفاوت‌هایی دارند که منجر به جدایی دو خانواده ویروسی گردید. پاپیلوما ویروس‌ها قطر ۵۵ نانومتر دارند و نسبت به پولیوماویروس‌ها (قطر ۴۵ نانومتر) بزرگترند و همچنین ژنوم بزرگتری دارند (۸kbp در برابر ۵kbp). سازمان‌دهی ژنوم پاپیلوماویروس پیچیده‌تر است (شکل ۸-۴۳). تنوع وسیعی در میان پاپیلوماویروس‌ها وجود دارد. به دلیل اینکه تست‌های نوترالیزاسیون قابل اجرا نیستند، به همین دلیل ایزوله‌های پاپیلوماویروس با استفاده از معیارهای مولکولی طبقه‌بندی می‌گردند. تیپ‌های ویروسی حداقل ۱۰ درصد در توالی ژن‌های L1 تفاوت دارند. بیش از ۲۰۰ تیپ پاپیلوماویروس انسانی (HPV) شناسایی شده است.

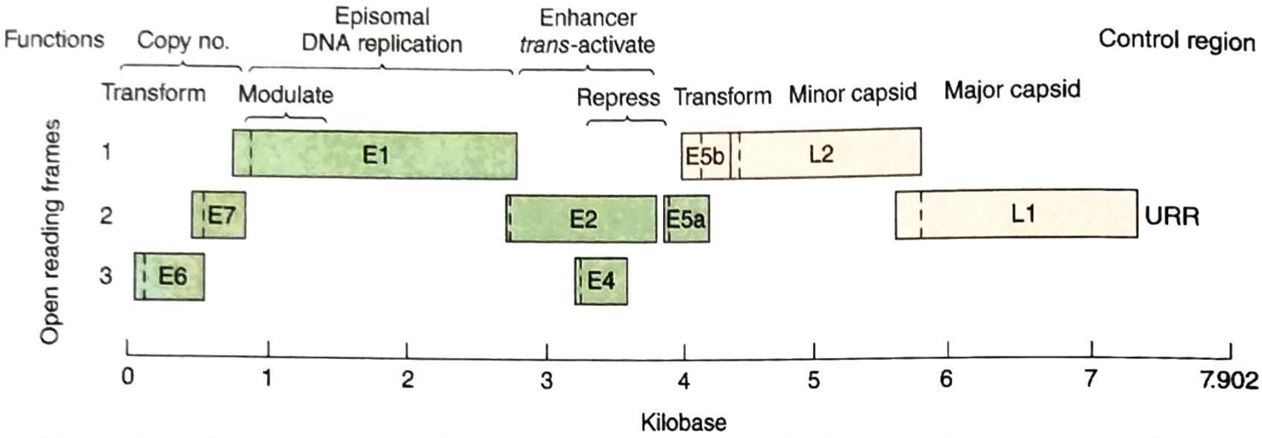
تکثیر پاپیلوماویروس

پاپیلوماویروس‌ها تمایل زیادی به سلول‌های پوششی پوست‌و غشاهای مخاطی دارند، در سلول‌های پایه‌ای می‌توان اسید نوکلئیک ویروس را مشاهده نمود، اما بیان ژن تأخیری (پروتئین‌های کپسید) به بالاترین لایه کراتینوسیت‌های متمایز شده محدود می‌گردد (شکل ۹-۴۳). مراحل چرخه تکثیر ویروس احتمالاً بستگی به عوامل اختصاصی دخیل در مراحل متوالی تمایز سلول‌های اپی‌تلیال دارد. این وابستگی تکثیر ویروسی به حالت تمایز سلول میزبان مسئول تفاوت پیشرفت پاپیلوماویروس‌ها در شرایط آزمایشگاهی است.

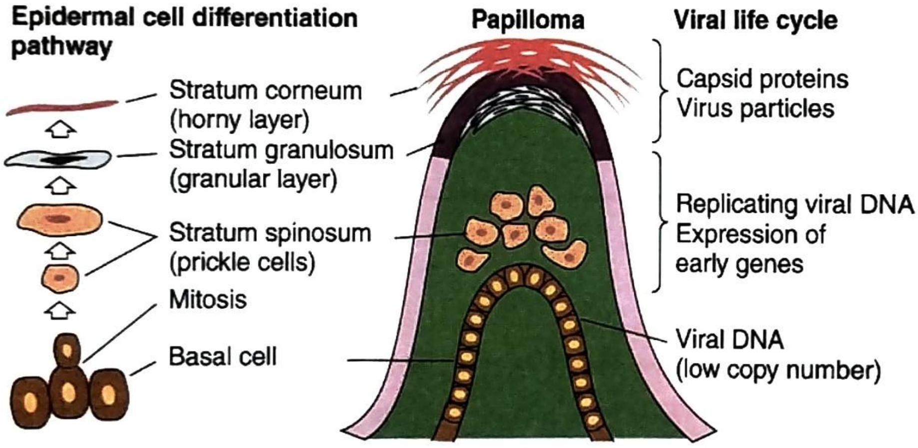
بیماریزایی و آسیب‌شناسی

انتقال عفونت‌های ویروسی از طریق تماس نزدیک صورت می‌گیرد. ذرات ویروسی از سطح لزیون‌های پاپیلومایی آزاد می‌شوند. این لزیون‌های کوچک سبب عفونت سلول‌های لایه پایه‌ای در محل‌های دیگر در میزبان‌های مختلف می‌گردد.

پاپیلوما ویروس‌ها موجب عفونت‌هایی در نواحی جلدی و مخاطی می‌گردند که گاهی منجر به ایجاد انواع مختلفی از زگیل‌ها از جمله زگیل‌های پوستی، زگیل کف پا، زگیل مسطح، کوندیلوما تناسلی و پاپیلومای حنجره می‌گردد و سرطان‌های متعدد شامل سرویکس، فرج، آنوس، دستگاه تناسلی خارجی مردان و سرطان‌های سر و گردن شود (جدول ۷-۴۳). تیپ‌های مختلفی از پاپیلوما ویروس‌های انسانی به طور مشخصی با برخی ضایعات بالینی خاص مرتبط می‌باشند؛ اگرچه، الگوی توزیع این تیپ‌ها قطعی نیست. عفونت‌های تناسلی HPV از طریق جنسی



شکل ۸-۴۳. نقشه ژنوم پاپیلوماویروس انسانی (HPV-6 حاوی ۷۹۰۲bp). ژنوم پاپیلوما ویروس حلقوی است اما در ناحیه تنظیمی بالادست (URR) به صورت خطی نشان داده شده است. ناحیه تنظیمی بالادست شامل توالی‌های شروع تکثیر، تقویت کننده و توالی‌های پروموتر می‌باشد. ORFهای اولیه (E1-E7) و تأخیری (L2 و L1) و عملکردشان نشان داده شده است. تمامی ORFها بر روی یک رشتهٔ DNA ویروسی می‌باشند. با مطالعاتی که بر روی پاپیلوما ویروس‌های گاوی انجام شده، اعمال بیولوژیکی این ویروس‌ها قابل پیش‌بینی است. پیچیدگی ساختمان ژنوم پاپیلوماویروس نسبت به پولیوماویروس‌های تیپیک بیشتر است (در مقایسه با شکل ۷-۴۳).



شکل ۹-۴۳. طرح شماتیکی از یک زگیل پوستی (پاپیلوما). چرخه حیات پاپیلوماویروس به تمایز سلول اپی‌تلیال مرتبط است. در سمت چپ چرخه تمایز انتهایی سلول‌های اپیدرم نشان داده شده است. در سمت راست وقایع چرخه تکثیر ویروس نشان داده شده است. تنها در سلول‌های تمایز یافته انتهایی رویدادهای بعدی تکثیر ویروسی (سنتز پروتئین کپسید و مورفوژنز ویریون) اتفاق می‌افتد.

انتقال می‌یابند و از جمله شایع‌ترین بیماری منتقله جنسی در ایالت متحده آمریکا می‌باشند. دومین سرطان شایع زنان در سراسر جهان سرطان گردن رحم یا سرویکس می‌باشد. سالانه حدود ۵۰۰ هزار مورد جدید گزارش می‌شود و در کشورهای در حال توسعه عامل مهم مرگ‌های ناشی از سرطان است.

براساس مشاهده DNA در بعضی سرطان‌ها، تیپ‌های ۱۸، HPV ۱۶ عواملی هستند که با خطر بالای ایجاد سرطان مرتبط هستند. حدود ۱۶ تیپ کمتر شایع دیگر، تا حدودی ارتباط کمتری با نئوپلاسم‌ها دارند ولی همچنان به عنوان پرخطر در نظر گرفته می‌شوند. بسیاری از تیپ‌های HPV خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شوند.

کپی‌های الحاق شده DNA ویروسی معمولاً در سلول‌های سرطانی گردن رحم وجود دارند؛ اگرچه، DNA ویروسی HPV عموماً در سلول‌های غیرسرطانی یا لزیون‌های اولیه قبل از بدخیمی به شکل الحاق نشده است (اپی‌زومی هستند). اما در سلول‌های سرطانی ممکن است به صورت کپی‌های الحاق یافته و یا الحاق نیافته وجود داشته باشند. کارسینومای پوست به نظرمی‌رسد ژنوم‌های HPV را در مرحله اپی‌زومی در خود جای

جدول ۷-۴۳. مثال‌هایی از ارتباط با پاپیلوماویروس‌های انسانی با زخم‌های بالینی[1]

تیپ پاپیلوماویروس انسانی[1]	ضایعات بالینی	پتانسیل سرطانزایی
۱	زگیل‌های کف پا	خوش‌خیم
۲، ۴، ۲۷، ۵۷	زگیل‌های معمول پوستی	خوش‌خیم
۳، ۱۰، ۴۹،۲۸، ۶۰، ۷۶، ۷۸	زخم‌های جلدی	کم
۵، ۸، ۹، ۱۲، ۱۷، ۲۰، ۳۶، ۴۷	ضایعات دیس‌پلازی اپیدرمی زگیل مانند	اغلب خوش‌خیم ولی برخی موارد به سمت بدخیمی پیشرفت می‌کند.
۶، ۱۱، ۴۰، ۴۴-۴۲، ۵۴، ۶۱ ۷۰، ۷۲، ۸۱	کاندیلوم تناسلی؛ پاپیلوم حنجره دیس‌پلازی و نئوپلازی داخل اپی‌تلیال (نواحی مخاطی)	کم
۷	زگیل‌های دست قصاب‌ها	کم
۱۶، ۱۸	می‌توانند به دیس‌پلازی پیشرفته و کارسینوم مخاط تناسلی توسعه یابند؛ کارسینوم حلق و حنجره	ارتباط زیاد با کارسینوم دهان و تناسلی، به‌خصوص سرطان گردن رحم
۳۰، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۳-۵۱، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ ۶۸، ۷۳، ۸۲	می‌توانند به دیس‌پلازی پیشرفته و کارسینومای مخاط تناسلی توسعه یابند. ارتباط متوسطی با کارسینومای دهان و دستگاه تناسلی دارند، به ویژه سرطان سرویکس، به عنوان تیپ‌های پرخطر HPV در نظر گرفته می‌شوند	ارتباط متوسطی با کارسینومای دهان و دستگاه تناسلی دارند، به ویژه سرطان سرویکس، به عنوان تیپ‌های پرخطر HPV در نظر گرفته می‌شوند.

1. تمامی تیپ‌های پاپیلوماویروس‌ها فهرست نشده‌اند.

دهد. در بافت‌های سرطانی پروتئین‌های اولیه E6 و E7 ویروسی سنتز نمی‌شوند. اینها پروتئین‌های ترانسفورم‌کننده HPV بوده که قادر به تشکیل کمپلکس با Rb و p53 و پروتئین‌های دیگر سلولی می‌باشند (جدول ۴-۴۳).

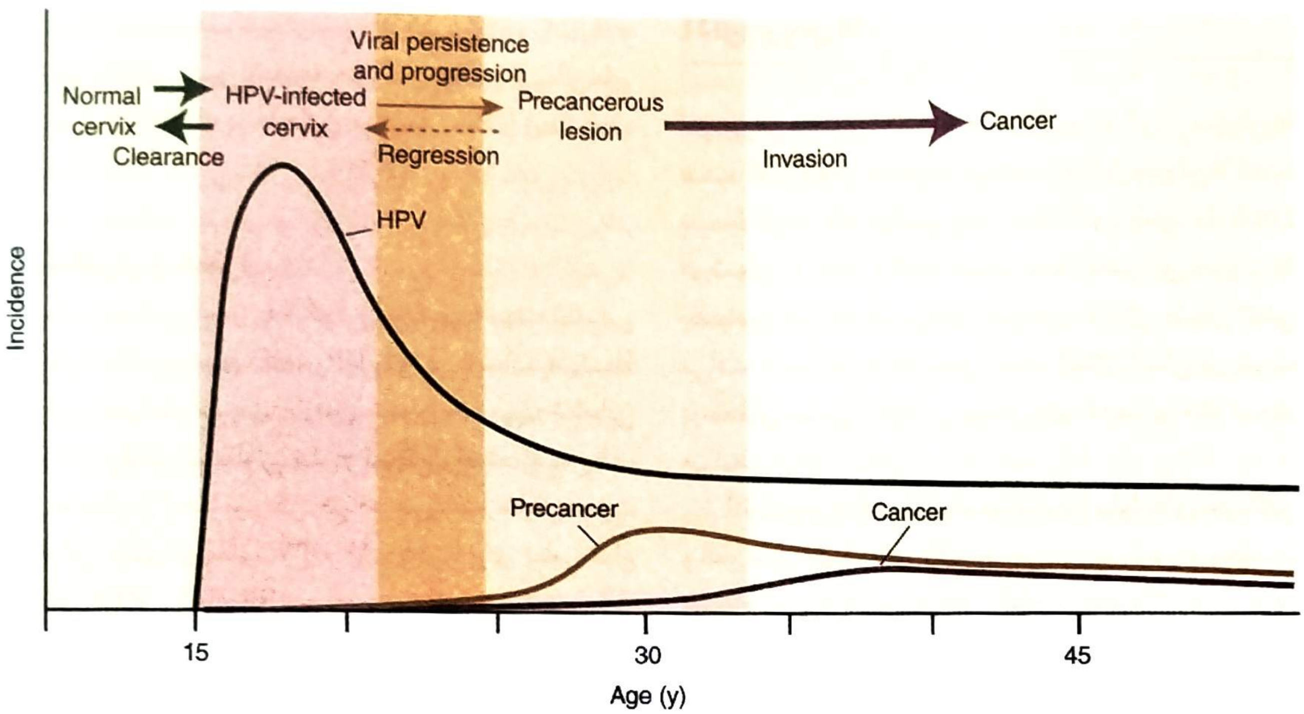
رفتار لزیون‌های HPV از طریق فاکتورهای ایمونولوژیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. ایمنی سلولی مهم می‌باشد. تقریباً تمامی عفونت‌های HPV پاکسازی می‌شوند و در طی ۳-۲ سال غیرقابل شناسایی می‌گردند.

سرطان گردن رحم به آهستگی پیشرفت می‌کند و گاهی دهه‌ها تا سال‌ها به طول می‌انجامد. تصور می‌شود که فاکتورهای متعددی در پیشرفت بدخیمی نقش دارند ولی، عفونت پایدار با HPV جزء ضروری این فرآیند است (شکل ۱۰-۴۳).

یافته‌های بالینی و اپیدمیولوژی

تخمین می‌زنند که حدود ۶۶۰ میلیون نفر در سراسر جهان عفونت‌های تناسلی HPV (شایع‌ترین عفونت ویروسی مجرای تناسلی) دارند. سالانه ۲۰ میلیون آمریکایی آلوده می‌گردند. حدود ۶ میلیون مورد عفونت جدید در ایالت متحدهٔ آمریکا اتفاق می‌افتد. حداکثر شیوع عفونت‌های HPV در سالمندان و نوجوانان زیر ۲۵ سال اتفاق می‌افتد. HPV به عنوان عامل سرطان‌های تناسلی مقعدی می‌باشد.

بیش از ۹۹ درصد موارد سرطان سرویکس و بیش از ۸۰ درصد از موارد سرطان Anal در ارتباط با عفونت‌های تناسلی با HPV می‌باشند. سویه‌های ویروسی طبیعی ممکن است در توانایی انکوژن‌بودن تفاوت داشته باشند. اگرچه بعضی انواع HPV موجب عفونت‌های تناسلی می‌گردند، اغلب موارد کارسینومای گردن رحم توسط HPV-16 یا HPV-18 ایجاد می‌شود، با وجود این برخی از سرطان‌ها حاوی DNA تیپ‌های دیگر مانند HPV-31 می‌باشند (جدول ۷-۴۳). بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که HPV-16 و HPV-18 مسئول بیش از ۷۰ درصد تمام موارد سرطان‌های سرویکس بوده در این میان تیپ ۱۶ شایع‌ترین است. سلول Hela که به طور وسیعی به عنوان رده سلولی کشت بافتی استفاده می‌شود، چند سال پیش از کارسینوما گردن رحم به دست آمد و حاوی DNA ویروس HPV-18 می‌باشد.



شکل ۱۰-۴۳. ارتباط میان عفونت پاپیلوماویروس انسانی (HPV) سرویکال، پیش‌سرطان و سرطان. منحنی HPV نشان می‌دهد میزان شیوع عفونت بعد از شروع فعالیت جنسی در خانم‌ها افزایش پیدا کرده سپس کاهش می‌یابد چرا که اکثر عفونت‌ها خود محدود شونده هستند. منحنی شروع حالت پیش‌سرطانی نشان می‌دهد بین اکتساب عفونت HPV و آغاز پیش‌سرطان تأخیری وجود داشته و تنها خانم‌های با عفونت فروکش شده حالت پیش‌سرطانی به خود می‌گیرند. منحنی شیوع سرطان نشان می‌دهد میان حالت پیش‌سرطانی و سرطان تهاجمی و پیش‌رونده اینتروال طولانی وجود دارد.

سرطان مقعد به خصوص در بیماران دچار نقص سیستم ایمنی و مردان هم‌جنس باز با عفونت HPV مرتبط است. عموماً انواع مختلف HPV در کانال مقعدی افراد مبتلا به HIV یافت شده است. سرطان‌های اوروفارنکس (دهانی - حلقی) یعنی کارسینوم سلول سنگفرشی گردن و سر نیز با عفونت‌های HPV به خصوص تیپ ۱۶ مرتبط می‌باشند. حدود ۲۵ درصد سرطان دهان و ۳۵ درصد سرطان گلو با HPV در ارتباط است. پوسیدگی‌های دهانی افراد HIV مثبت و HIV منفی حاوی تعداد فراوانی از انواع مختلف HPV است.

نقش مردان به عنوان حاملین HPV همانند حاملین انتقال عفونت به خوبی بررسی شده است؛ با وجود این، عفونت HPV آلت تناسلی در مردان، عفونت بدون علامت بوده و موجب بیماری مرتبط با HPV نمی‌گردد.

زگیل‌های دهانی - تناسلی معمولاً در ۹۰ درصد موارد توسط تیپ‌های HPV ۶ و ۱۱ کم‌خطر ایجاد می‌شوند. پاپیلوم حنجره در کودکان که پاپیلوماتوزیس عودکننده تنفسی نیز نامیده می‌شود توسط HPV-6 و HPV-11 ایجاد می‌شود؛ یعنی همان ویروس‌هایی که باعث کوندیلوم خوش‌خیم تناسلی می‌گردند. این عفونت در هنگام عبور نوزاد از کانال زایمان از زگیل‌های تناسلی مادر به نوزاد منتقل می‌گردد. در حالی که پاپیلومای حنجره نادر می‌باشد، پیشرفت پاپیلوم ممکن است حنجره را مسدود سازند و باید مکرراً از طریق جراحی برداشته شوند. سالانه حدود ۳۰۰۰ مورد از این بیماری شناسایی می‌شود و موجب مرگ بیش از ۳ درصد کودکان می‌گردد.

مقدار زیادی از DNA ویروس HPV در پوست طبیعی بزرگسالان سالم وجود دارد. به نظر می‌رسد که این عفونت‌های بدون علامت HPV به طور اولیه در نوزادان کسب می‌شوند. تیپ‌های زیادی از HPV در پوست طبیعی شناسایی می‌شود. تصور می‌شود که انتقال از افرادی که در تماس نزدیک با کودک هستند با میزان بالایی (حدود ۶۰ درصد) بین تیپ‌های شناسایی شده در اطفال و مادرانشان اتفاق می‌افتد.

بیماران دچار سرکوب ایمنی، افزایش شیوع زگیل‌ها و سرطان گردن رحم را تجربه می‌کنند. تمامی سرطان‌های مرتبط با HPV اغلب در اشخاص مبتلا به HIV یا ایدز دیده می‌شود.

پیشگیری و کنترل

استفاده گسترده از اسمیر پاپانیکولا (پاپ اسمیر) جهت شناسایی سرطان دهانه رحم سبب کاهش قابل توجهی از مرگ به واسطهٔ سرطان رحم شده است. این آزمون سیتولوژیک جهت شناسایی تغییرات مرفولوژیک سلولی پیش- سرطانی است، که به حذف ضایعه پیش از ایجاد سرطان کمک می‌کند. آزمایش جهت شناسایی حضور تیپ‌های HPV ۱۶ و ۱۸، یا برای تمامی انواع پرخطر HPV (HR-HPV)، حساسیت تشخیص و اختصاصیت را برای ضایعات پیش‌سرطانی افزایش می‌دهد. آزمون آزمایشگاهی به وسیلهٔ DNA- هیبریداسیون یا روش PCR است. الگوریتم‌های آزمایشی شامل سنجش واکنش‌پذیری (رفلکس) پاپ اسمیرهای غیرطبیعی، آزمون همزمان یا اولیهٔ غربالگری HR-HPV است. مطالعات نشان داده‌اند که الگوریتم‌های اولیهٔ غربالگری HR-HPV ممکن است روش ارجحتر در اغلب موارد باشد. خانم‌های کمتر از ۲۰- سال نباید به‌خاطر پاکسازی مداوم HPV در عفونت‌های اولیه، آزمایش گردند.

واکسن‌ها علیه HPV روشی مقرون به صرفه برای کاهش عفونت‌های تناسلی مقعدی ناشی از HPV، کاهش شیوع سرطان گردن رحم و مراقبت بهداشتی مرتبط با HPV می‌باشند. سه واکسن HPV مشتمل بر ذرات شبه‌ویروسی غیرعفونی نوترکیب که حاوی پروتئین‌های L1 از ویروس HPV هستند در ایالات متحده پذیرفته شده‌اند. واکسن دو-ظرفیتی (۲۰۰۷) حاوی تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ است، و واکسن ۴ ظرفیتی (۲۰۰۶) تیپ‌های ۶ و ۱۱، و واکسن ۹ ظرفیتی (۲۰۱۴) تیپ‌های ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸ را [به آن] افزوده‌اند. هر سه واکسن در ممانعت از عفونت‌های پایدار و ایجاد ضایعات پیش‌سرطانی تناسلی مربوط به HPV توسط تیپ‌های مورد هدف از HPV مؤثر هستند. آنها ولی علیه بیماری HPV که روند آن آغاز شده است، مؤثر نیستند. سالمندان و خانم‌های نوجوان، جمعیت هدف واکسیناسیون می‌باشند. در سال ۲۰۱۱، استفاده از واکسن ۴ ظرفیتی برای واکسیناسیون پسران نوجوان و مردان جوان توصیه شده است. مشخص نیست چگونه ایمنی طولانی القاشده با واکسن پایدار می‌ماند. اما به نظر می‌رسد حداقل ۱۰ سال پایدار بماند.

آدنوویروس‌ها

آدنوویروس‌ها (فصل ۳۲ مراجعه شود) گروه بزرگی از ویروس‌ها هستند که پراکندگی وسیعی در طبیعت دارند. این ویروس‌ها اندازهٔ متوسط داشته، فاقد پوشش بوده، و یک ژنوم خطی با DNA دورشته‌ای به اندازهٔ ۴۵-۲۶ کیلوباز دارند. تکثیر این ویروس‌ها اختصاصی گونه بوده و تنها در سلول‌های میزبان طبیعی اتفاق می‌افتد. آدنوویروس‌ها که معمولاً سبب آلودگی انسان می‌شوند، در مجاری تنفسی و گوارشی بیماری‌های خفیف و حاد ایجاد می‌کنند.

آدنوویروس‌ها قادر به ترانسفورم کردن سلول‌های جوندگان و القاء سنتز آنتی‌ژن‌های اولیه اختصاصی ویروس موجود در هسته و سیتوپلاسم سلول‌های آلوده می‌باشند. پروتئین‌های اولیه E1A با پروتئین‌های Rb و چند پروتئین سلولی دیگر کمپلکس تشکیل می‌دهند. پروتئین‌های اولیه دیگر یعنی E1B و E4ORF1 به p53 و پروتئین‌های سیگنالینگ سلولی متصل می‌شوند (جدول ۴-۴۳). آدنوویروس‌ها مدل‌های مهمی برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی دخیل در تغییر مسیرهای کنترلی رشد سلولی توسط ویروس‌های تومورزای دارای DNA می‌باشند. سروتیپ‌های متفاوتی از آدنوویروس‌ها مشخص شده‌اند که درجات متنوعی از سرطان‌زایی را در نوزاد هامستر نشان می‌دهد. تاکنون هیچ ارتباطی بین آدنوویروس‌ها و نئوپلاسم‌های انسانی تاکنون مشاهده نشده است.

هرپس ویروس‌ها

این ویروس‌های بزرگ به قطر ۲۰۰-۱۲۵ نانومتر حاوی ژنوم DNA خطی و دورشته‌ای به اندازه ۲۴۰kbp-۱۲۵ می‌باشند و یک کپسید با تقارن بیست وجهی احاطه شده توسط پوششی از جنس لیپید دارند. هرپس ویروس‌ها (فصل ۳۳ مراجعه شود) به‌طور مشخص عفونت‌های حادی در تمامی میزبان‌های طبیعی خود ایجاد می‌کنند که متعاقب آن ویروس به شکل مخفی در بدن باقی می‌ماند و در نهایت در میزبان خود، از جمله انسان، عود می‌کند.

در انسان، هرپس ویروس‌ها با انواع خاص و متعددی از تومورها مرتبط می‌باشند. هنگامی که لنفوسیت‌های B افراد حساس توسط ویروس EBV آلوده می‌گردد، ایجاد مونونوکلئوز عفونی حاد می‌کنند. لنفوسیت‌های طبیعی انسان در شرایط آزمایشگاهی طول عمر کوتاهی دارند، اما EBV در چنین لنفوسیت‌هایی در رده‌های سلولی لنفوبلاست نامیرا می‌گردد.

EBV از نظر اتیولوژیکی با لنفوم بورکیت (توموری که اغلب در بچه‌ها در آفریقای مرکزی مشاهده می‌گردد)، کارسینوم نازوفارنکس (که میزان بروز آن در جمعیت مردان چینی جنوب شرقی آسیا و اسکیموهای آلاسکا نسبت به مناطق دیگر بیشتر می‌باشد)، امراض بعد از پیوند لنفوپرولیفراتیو در میزبان‌های دچار نقص ایمنی، و بیماری هوچکین مرتبط می‌باشد. این تومورها معمولاً حاوی DNA ویروس EBV (هم به شکل اینتگره و هم اپی‌زومی) و آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌باشند.

EBV پروتئین انکوژن ویروسی (LMP1) را کد می‌کند که از رسپتور فاکتور رشد فعال شده تقلید می‌کند. LMP1 قادر به ترانسفورم کردن فیبروبلاست‌های جوندگان بوده و برای ترانسفورم کردن لنفوسیت‌های B ضروری می‌باشد (جدول ۴-۴۳). برای جاودان و نامیرا شدن سلول‌های B آنتی‌ژن‌های هسته‌ای متعدد کد شده توسط EBV (EBNAs) ضروری هستند و EBNA1 تنها پروتئین ویروسی است که به طور پایداری در سلول‌های لنفوم بورکیت بیان می‌شود. ویروس EB در فرار از پاسخ ایمنی موفق می‌باشد که این امر احتمالاً ناشی از عملکرد EBNA1 در مهار عرضه آنتی‌ژنی می‌باشد که به سلول‌های آلوده اجازه می‌دهد تا از کشته‌شدن توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک فرار کند.

در ایجاد لنفوم بورکیت آفریقایی مالاریا ممکن است یک کوفاکتور باشد. جابجایی‌های کروموزومی خاص بین ژن *C-myc* و محل ژن ایمونوگلوبولین در اکثر این تومورها مشاهده می‌شود که این امر منجر به افزایش بیان ژن myc می‌گردد. در کارسینوم نازوفارنکس ناشی از EBV ممکن است مصرف ماهی‌های خشک شده یا نمک سود به عنوان کوفاکتور تغذیه‌ای نقش داشته باشد. امراض بعد از پیوند لنفوپرولیفراتیو مرتبط با EBV- در بیماران تحت مهار شدید ایمنی بعد از پیوند بسیار معمول هستند و می‌توانند در مراحل اولیه با غربالگری EBV در خون شناسایی گردند.

هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی [هرپس ویروس انسانی تیپ ۸ (KSHV/HHV8)] گسترش وسیعی ندارد. این ویروس عامل سارکوم کاپوسی (یک تظاهر اولیه لنفوم) و اختلال خاص لنفوپرولیفراتیو می‌باشد. KSHV یکسری ژن‌هایی دارد که ممکن است تکثیر سلولی را تحریک کند و مکانیسم‌های دفاعی میزبان را تعدیل نماید.

برخی از هرپس ویروس‌ها، در ارتباط با تومورهایی در حیوانات پست‌تر می‌باشند. از طریق واکسیناسیون با سویه تخفیف حدت یافته ویروس بیماری مارک می توان از بیماری مارک که نوعی بیماری لنفوپرولیفراتیو فوق‌العاده مسری جوجه‌هاست پیشگیری نمود. با پیشگیری از سرطان توسط واکسیناسیون، نقش ویروس در ایجاد سرطان اثبات می‌شود و نشان می‌دهد که می توان از چنین روشی جهت پیشگیری از بعضی تومورهای انسانی که عامل آنها ویروس است بهره جست. در حیوانات تومورهای دیگری توسط این ویروس‌ها ایجاد می‌شوند که می‌توان از لنفوم در برخی از میمون‌ها و آدنوکارسینوم قورباغه نام برد. ویروس‌های Simian (میمون) عفونت مخفی در میزبان طبیعی خود ایجاد می‌کند اما در انواع دیگری از میمون‌ها لنفوم بدخیم سلول T ایجاد می‌کند.

پاکس ویروس‌ها

پاکس ویروس‌ها (به فصل ۳۴ مراجعه شود) ویروس‌های بزرگ، آجری شکل با ژنوم DNA دورشته‌ای خطی با اندازهٔ ۱۳۰–۳۷۵kbp می‌باشند. ویروس Yaba میمون، تومورهای خوش‌خیمی (هیستوسیتوما) در میزبان طبیعی خود ایجاد می‌کند. ویروس Shope fibroma در برخی از خرگوش‌ها ایجاد فیبروم می‌کند و قادر به تغییر سلول‌ها در کشت می‌باشد. در انسان ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم، تومورهای کوچک و خوش‌خیمی ایجاد می‌کند. اطلاعات بسیار کمی در مورد ماهیت بروز این بیماری‌ها وجود دارد.

چگونه اثبات کنیم که ویروس موجب سرطان انسان می‌گردد

در حال حاضر نقش ویروس‌ها در بروز تعداد کمی از تومورهای انسانی مشخص شده است. به طور کلی، اثبات ارتباط بین یک ویروس و سرطان مربوط به آن بسیار مشکل است.

اگر ویروس تنها عامل سرطان خاصی باشد، باید توزیع جغرافیایی عفونت ویروسی با تومور همزمان باشد؛ حضور مارکرهای ویروسی باید نسبت به موارد کنترل بیشتر باشد و عفونت ویروسی قبل از ایجاد تومور رخ داده باشد. اگر بیان دائمی عفونت ویروسی برای حفظ ترانسفورماسیون ضروری باشد، ژن‌های ویروسی باید در هر سلول توموری پایدار بمانند. اگر ویروس مرحله اولیه در کارسینوژنز چند مرحله‌ای فراهم نماید، ژنوم ویروسی همچنان که تومور به مراحل تغییر یافته بیشتری پیشرفت می‌کند ممکن است ناپدید گردد. برعکس، یک ویروس

تومورزا به دلیل وابستگی آن به سلول، اغلب در آن سلول وجود دارد.

ویروس‌های تومورزا معمولاً در سلول‌های ترانسفورم یافته تکثیر نمی‌یابند، بنابراین ضروری است که برای شناسایی حضور ویروس باید روش‌های بسیار حساسی برای اسیدهای نوکلئیک ویروسی یا پروتئین‌ها در سلول استفاده کرد. پروتئین‌های ساختمانی ویروسی اغلب بیان نمی‌شوند، اما پروتئین‌های غیرساختمانی کد شده توسط ویروس ممکن است به عنوان شاخص حضور ویروسی، بیان شوند.

القاء تومور در حیوانات آزمایشگاهی و ترانسفورماسیون سلول‌های کشت، دلیل مناسبی برای خاصیت تومورزایی ویروس است. این سیستم‌ها می‌توانند مدل مناسبی برای تحلیل مولکولی در فرآیند ترانسفورماسیون باشند. با این حال، این روش‌ها نمی‌توانند نقش ویروس را به عنوان عامل ایجاد سرطان خاص در انسان اثبات کنند.

برای اثبات ارتباط ویروس با تومور، بهترین دلیل کاهش بروز تومور از طریق پیشگیری از عفونت ویروسی می‌باشد. این اقدامات باید در کاهش رویداد سرطان مؤثر باشد، حتی اگر ویروس تنها یکی از کوفاکتورهای متعدد باشد.

خلاصه فصل

- ویروس‌ها به عنوان عوامل ایجادکننده انواع سرطان‌های انسانی به شمار می‌آیند.
- ویروس‌های سرطان‌زا به خانواده ویروسی مختلف طبقه‌بندی می‌گردند و شامل هر دو ویروس‌های DNAدار و RNAدار می‌باشند و مکانیسم‌های سرطان‌زایی مختلفی دارند.
- ویروس‌های سرطان‌زای انسانی عبارتند از: ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C، پاپیلوما ویروس‌ها، EBV، هرپس ویروس ۸ انسانی، HTLVs، و ویروس Merket cell. HIV نیز به عنوان عامل ایجاد سرطان محسوب می‌شود زیرا سرکوب سیستم ایمنی با ایجاد عفونت توسط ویروس در ارتباط است.
- واکسن‌های مؤثری برای ویروس هپاتیت B و تیپ‌های مشخص از تیپ‌های پرخطر HPV موجود است.
- برای پی بردن به مکانیسم‌های سرطان‌زایی توسط ویروس‌ها از مدل‌های حیوانی و کشت‌های سلولی استفاده می‌شود.
- مطالعهٔ ویروس‌های مولد تومور، نقش انکوژن‌های سلولی و ژن‌های سرکوب‌کنندهٔ تومور را در سرطان آشکار نمود و توان شناسایی اساس مولکولی سرطان‌زایی را توسعه بخشید.
- ویروس‌های مولد تومور عفونت‌های پایداری را در میزبان ایجاد می‌کنند. دروه‌های تأخیری طولانی بین آغاز عفونت و ایجاد تومور وجود دارد.
- ویروس‌های عفونی سرطانی نسبت به ویروس‌های تشکیل‌دهنده تومور بسیار شایع‌تر هستند.

سؤالات مروری

۱ - ویروس‌ها می‌توانند در حیوانات و انسان سرطان ایجاد کنند. اساس سرطان‌زایی کدام است؟

(A) اکثر انواع سرطان‌ها در انسان توسط رتروویروس‌ها ایجاد می‌شوند.

(B) تمامی عفونت‌های ویروس سرطان‌زا به ایجاد تومور منجر نمی‌شوند.

(C) دورهٔ کمون از هنگام آلودگی تا زمان ایجاد تومور کوتاه می‌باشد.

(D) نمی‌توان مکانیسم‌های سلولی دخیل در سرطان انسانی را همیشه با مدل‌های حیوانی پیش‌بینی کرد.

(E) در ایجاد سرطان ناشی از ویروس عوامل میزبانی نقشی ندارند.

۲ - انکوژن‌های سلولی معرف ژن‌های فعال شده‌ای هستند که در بروز سرطان نقش دارند. کلاس دوم ژن‌های سرطانی در پیشرفت سرطان تا زمانی که هر دو آلل چنین ژن‌هایی غیرفعال هستند، نقش دارند. ژنهای گروه دوم چه نام دارند؟

(A) پروتوانکوژن

(B) ژن‌های آنتی‌ژن T

(C) ژن‌های مهارکنندهٔ تومور

(D) ژن‌های ترانس‌دیوز شده (transduced)

(E) ژن‌های خاموش

۳ - خانم ۳۸ ساله‌ای که در طول عمر خود شریک جنسی‌متعددی داشته، به سرطان گردن رحم مبتلا شده است. این‌سرطان در سراسر جهان شایع بوده و علت آن یک ویروس‌منتقله جنسی است. عامل سرطان گردن رحم انسان کدام‌است؟

(A) ویروس هپاتیت C

(B) ویروس هپاتیت B

(C) پاپیلوماویروس انسانی، تیپ‌های با خطر بالا

(D) پولیوماویروس‌ها
(E) هرپس ویروس‌ها

۴ - رتروویروس‌ها آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس را کد می‌کنند، عملکرد این آنزیم کدام است؟

(A) فعالیت DNase
(B) فعالیت DNA پلی‌مراز وابسته به RNA
(C) فعالیت RNA پلی‌مراز وابسته به DNA
(D) فعالیت RNA پلی‌مراز وابسته به RNA
(E) فعالیت توپوایزومراز

۵ - مرد ۴۷ ساله‌ای دو ماه بعد از پیوند کلیه به نوروپاتی مبتلا گردید. حدود ۵-۱ درصد دریافت‌کنندگان پیوند کلیه آلوگرافت به نفروپاتی مبتلا می‌شوند. عامل ویروسی نفروپاتی برخی از مبتلایان کدام است؟

(A) پولیوماویروس BK
(B) پاپیلوماویروس انسانی، تمامی تیپها
(C) پاپیلوماویروس انسانی، تیپ‌های با خطر پایین
(D) ویروس هپاتیت C
(E) سیتومگالوویروس انسانی

۶ - پاپیلوماویروس انسانی که موجب سرطان در انسان می‌گردد اغلب با کدام یک از موارد ذیل همراه می‌باشد؟

(A) پولیپ‌های مقعدی
(B) سرطان پستان
(C) سرطان پروستات
(D) سرطان‌های مقعدی - تناسلی
(E) مزوتلیوما

۷ - ویروسی که باعث سرطان همراه با اختلال سیستم عصبی می گردد (فلج تشنجی گرمسیری می‌نامند) کدام یک از ویروس‌های زیر است؟

(A) پولیوماویروس JC
(B) پولیوماویروس SV40
(C) ویروس هرپس سیمپلکس
(D) ویروس لنفوتروپیک T انسانی
(E) ویروس نقص ایمنی انسان

۸ - پولیوماویروس‌ها، انکوپروتئین‌هایی را کد می‌کنند که آنتی‌ژن‌های T نام دارند. ویژگی این فرآورده‌های ژنی ویروسی کدام می‌باشد؟

(A) برای تکثیر ویروس ضروری نیستند.
(B) با پروتئین‌های مهارکنندهٔ تومور سلولی واکنش می‌دهند.
(C) نقش آنها ادغام پروویروس به درون کروموزوم سلول می‌باشد.
(D) به سرعت موتاسیون یافته و بدین ترتیب موجب فرار ویروس از پاکسازی توسط دستگاه ایمنی می‌شود.
(E) قادر به تغییر شکل سلول‌ها در محیط کشت نیستند.

۹ - ویروس‌های سرطان‌زا به چندین خانواده ویروسی طبقه‌بندی می‌گردند، کدام خانواده ویروسی زیر شامل ویروس سرطان‌زای RNAدار انسانی می‌باشد؟

(A) آدنوویریده
(B) هرپس ویریده
(C) هپادناویریده
(D) پاپیلوماویریده
(E) فلاوی‌ویریده

۱۰ - در کودکان ویروس‌های ایجاد کننده معمولاً پاپیلوم حنجره همان ویروس هایی هستند که موجب کوندیلوم تناسلی خوش‌خیم می‌گردند. این ویروس‌ها کدامند؟

(A) پاپیلوما ویروس‌های تیپ ۶ و ۱۱
(B) پولیوماویروس JC
(C) EBV
(D) ویروس مولوسکوم کونتاجیوزوم
(E) پاپیلوماویروس تیپ‌های ۱۶ و ۱۸

۱۱ - واکسن علیه شایع‌ترین تیپ‌های HPV که باعث عفونت‌های تناسلی می‌گردند در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ تهیه شده است. کدام یک از جمعیت‌های زیر هدف تجویز واکسن‌ها می‌باشند؟

(A) تمام بزرگسالان (هم مردان و هم زنان)
(B) تمامی بالغین مؤنث
(C) زنان با ضایعات پیش‌سرطانی گردن رحم
(D) تمامی سالمندان و نوجوانان (هم پسرها و هم دختران)
(E) سالمندان و خانم‌های جوان

۱۲ - کدام‌یک از موارد زیر بهترین توصیف در مورد واکسن‌های HPV است؟

(A) ویروس زنده ضعیف شده
(B) ویروس زنده نوترکیب
(C) زیرواحد غیرعفونی
(D) توکسوئید

۱۳ - بسیاری از رتروویروس‌های سرطان‌زا انکوژن‌هایی دارند که بسیار شبیه به ژن‌های سلول‌های نرمال می‌باشد و پروتوانکوژن نامیده می‌شوند. کدامیک از جملات زیر در مورد پروتوانکوژن‌ها صحیح نمی‌باشد؟

(A) در سرطان‌های انسانی که مشخص نیست ویروس‌ها درایجاد آن نقش داشته باشند. پروتوانکوژن‌هایی در اشکال جهش یافته یافت شده است.

(B) انکوژن‌های ویروسی و پروتوانکوژن‌ها پروتئین‌کینازی را کد می‌کنند که اختصاصی تیروزین است.
(C) برخی از پروتوانکوژن‌ها فاکتورهای رشد سلولی و رسپتورهای فاکتورهای رشد را کد می‌کنند.
(D) پروتوانکوژن‌ها بسیار مشابه ترانس‌پوزون‌های موجود درباکتری‌ها می‌باشند.

پاسخ‌ها

۱ - B	۲ - C	۳ - C	۴ - B	۵ - A
۶ - D	۷ - D	۸ - B	۹ - E	۱۰- A
۱۱- D	۱۲- C	۱۳- D		

فصل

۴۴

ایدز و لنتی‌ویروس‌ها

تیپ‌های ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از لنتی‌ویروس‌های پریمات‌ها مشتق شده‌اند و عوامل اتیولوژیک سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می‌باشند. اولین بار در سال ۱۹۸۱ بیماری توصیف شد و در اواخر سال ۱۹۸۳ HIV-1 جدا شد. از آن زمان به بعد، در سراسر جهان بیماری ایدز به صورت اپیدمی انتشار یافته و افراد زیادی را در مناطق مختلف جهان مبتلا کرده است. در سراسر جهان میلیون‌ها نفر به این ویروس آلوده شده‌اند و اشخاص بعد از آلودگی، تا آخر عمر آلوده باقی می‌مانند و چنانچه در مدت یک دهه درمان نشوند، اکثر افراد آلوده به HIV، عفونت‌های فرصت‌طلب کشنده‌ای را که ناشی از نارسایی سیستم ایمنی است، بروز می‌دهند. سندرم نقص ایمنی اکتسابی یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشت عمومی سراسر جهان در آغاز قرن ۲۱ می‌باشد. توسعه درمان ضدرتروویروسی فعال (HAART) برای سرکوب مزمن تکثیر HIV و ممانعت از ایدز، تحولی بزرگ در درمان و کنترل HIV بوده است.

خصوصیات لنتی‌ویروس‌ها

در جدول ۱-۴۴ خصوصیات مهم لنتی‌ویروس‌ها یکی از اعضاء جنس خانواده رتروویریده خلاصه شده است.

ساختمان و ترکیب

HIV یک رتروویروس و عضوی از جنس لنتی‌ویروس و زیرخانواده لنتی ویریده است و برخی از خصوصیات فیزیکوشیمیایی شاخص این خانواده را دارد (فصل ۴۳ مراجعه شود). وجود نوکلئوتید استوانه‌ای ویژگی مورفولوژیک و اختصاصی ویریون کامل می‌باشد (شکل ۱-۴۴). با تصاویر میکروسکوپ الکترونی می‌توان نوکلئوتید میله‌ای‌شکل مشخصی

جدول ۱-۴۴. خصوصیات مهم لنتی‌ویروس‌ها (رتروویروس‌های غیرانکوژن)

ویریون: کروی، با قطر ۱۰۰-۸۰ نانومتر، بخش مرکزی استوانه‌ای

ژنوم: RNA تک‌رشته‌ای، خطی، پلاریته - مثبت، اندازهٔ ۱۰-۹ کیلوباز و دیپلوئید است، نسبت به رتروویروس‌های انکوژنیک ژنوم آنها پیچیده‌تر است، حاوی بیش از ۶ ژن اضافی تکثیری هستند

پروتئین‌ها: گلیکوپروتئین پوششی متحمل تنوع آنتی‌ژنیک می‌گردد، در درون ویریون آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس وجود دارد، پروتئاز برای تولید ویروس عفونی مورد نیاز است.

پوشش: وجود دارد.

تکثیر: ترانس‌کریپتاز معکوس یک کپی DNA را از روی ژنوم RNA می‌سازد. برای تولید RNA ویروس، DNA پروویروس به عنوان الگو عمل می‌کند. تنوع ژنتیکی شایع می‌باشد.

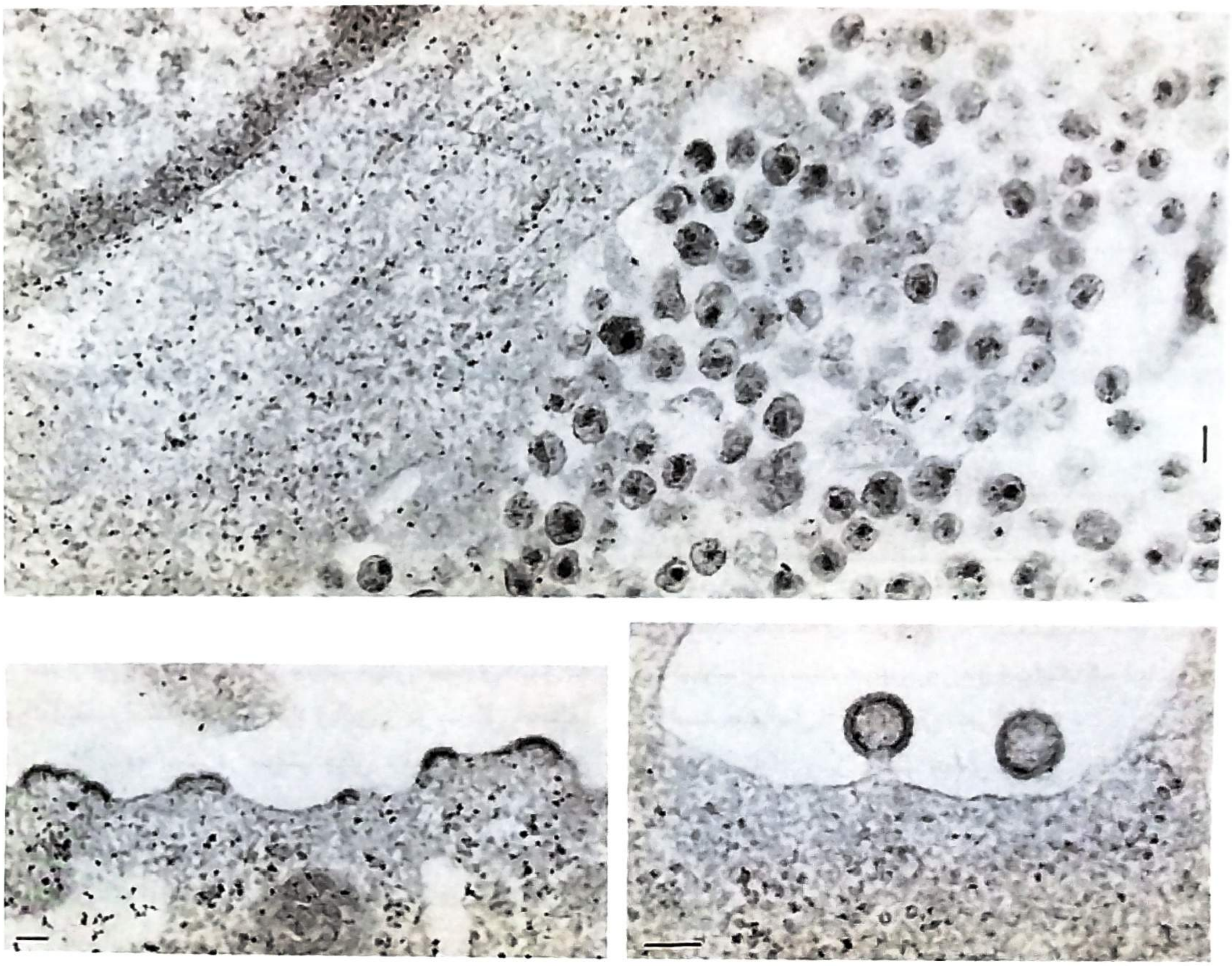
تکامل: ذرات ویروسی از غشاء سیتوپلاسمی جوانه می‌زنند.

خصوصیات بارز:

در گروه اعضاء غیرانکوژنی بوده و ممکن است سیتوسیدال باشند.
سلول‌های سیستم ایمنی را آلوده می‌سازند.
پروویروس به طور پایداری در ارتباط با سلول‌ها باقی می‌ماند.
بیان ویروسی به برخی سلول‌ها در شرایط in vivo محدود می‌گردد.
بیماری مزمن و پیشرونده آهسته‌ای را ایجاد می‌کند.
تکثیر معمولاً اختصاصی گونه می‌باشد.
این گروه شامل عوامل مسبب AIDS می‌باشند.

از ویروس‌های خارج سلولی که با زاویه مناسب برش داده شده‌اند، مشاهده نمود.

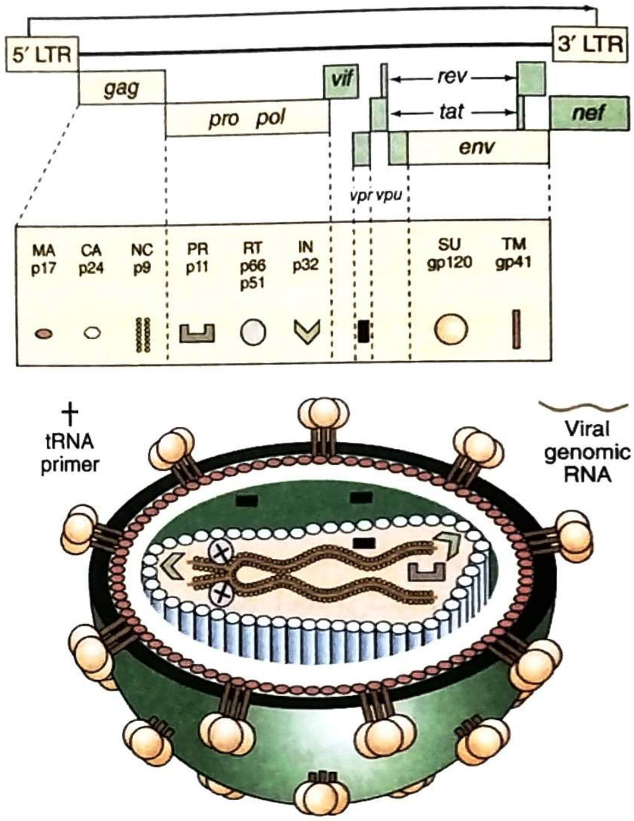
نسبت به رتروویروس‌های ترانسفورم کننده، ژنوم RNA آنها پیچیده‌تر است (شکل ۲-۴۴). لنتی‌ویروس‌ها دارای ۴ ژن مورد نیاز برای تکثیر (gag، pro، pol و env) می‌باشد (به فصل



شکل ۱-۴۴. تصاویر میکروسکوپ الکترونی لنفوسیت‌های آلوده به HIV، در سطح سلول تجمع بزرگی از ویروس‌های جدید تولید شده رانشان می‌دهد (بالا، ×۴۶۴۵۰، میله = ۱۰۰ نانومتر). ویروس‌های جدید تشکیل شده، از غشاء سیتوپلاسمی جوانه می‌زنند (پایین سمت چپ، ×۴۹ هزار، میله = ۱۰۰ نانومتر)، دو ویریون که تقریباً از سطح سلول خارج شده‌اند (پایین سمت راست، ×۷۵۱۴۰، میله = ۱۰۰ نانومتر).

۴۳ مراجعه شود). بیان ژن ویروسی توسط بیش از ۶ ژن کمکی و فرعی تنظیم می‌گردد که این ژنها در بیماریزایی موجود زنده نیز نقش دارند. اگرچه این ژن‌های کمکی در بین لنتی ویروس‌ها تشابه سکانس کمی دارند، اما عملکرد آنها یکسان می‌باشد [ویروس‌های گربه‌سانان و سم‌داران ژن‌های کمکی کمتری(سه ژن اضافی) راکد می‌کنند]. پروتئین Tat که یک پروتئین تکثیری مرحله اولیه می باشد در فعال سازی متقاطع یا Transactivation نقش دارد. بنابراین در فعال‌سازی نسخه‌برداری ژن‌های دیگر یک فرآورده ژنی ویروسی نقش دارد. در ویروس ایدز ترانس اکتیواسیون (فعال‌سازی متقاطع) بسیار کارآمد بوده و ممکن است در ماهیت بیماریزایی عفونت‌های HIV نقش داشته باشد. برای بیان پروتئین‌های ساختمانی ویروسی پروتئین Rev ضروری است. پروتئین Rev خروج نسخه‌های ویروسی پردازش نشده را از هسته‌ها تسهیل می‌کند. پروتئین‌های ساختمانی از mRNAهای پردازش نشده در طی فاز بعدی تکثیر ویروسی ترجمه می‌شوند. پروتئین Nef عفونت‌زایی ویروسی را افزایش می‌دهد، فعال‌سازی سلول‌های T در حال استراحت را تسهیل می‌کند و سبب کاهش بیان CD4 MHC کلاس I می‌گردد. ژن nef در میمون برای بیماریزایی ویروس نقص ایمنی میمون (SIV) ضروری است. پروتئین Vpr انتقال کمپلکس پیش‌الحاق ویروسی را درون هسته و همچنین سلول‌های درگیر در فاز G2چرخه سلولی را افزایش می‌دهد. پروتئین Vpu تجزیه CD4 را افزایش می‌دهد.

سلول‌های حاوی پروتئین‌های مهار کننده ضدویروسی داخل سلولی به عنوان فاکتورهای محدود کننده عمل می‌کنند. یکی از این پروتئین‌ها APOBEC3G است که به عنوان سیتیدین



شکل ۲-۴۴. ژنوم HIV و ساختمان ویریون. ژنوم HIV-1 در بالا نشان داده شده است. پروتئین‌های ویروسی به عنوان پیش‌ساز پلی‌پروتئین‌های Gag [pr55] و Env [gp160] و Gag-pol[pr160] سنتز می‌شوند و پروتئین‌های بالغ ویریون در اثر عملکرد آنزیم‌ها، تولید می‌شوند. Gag-pol و Gag توسط پروتئاز ویروسی PR تجزیه می‌شوند و پروتئین‌های کوچکتری در اثر تجزیه بوجود می‌آیند. Env توسط یک PR سلولی تجزیه شده و gp120 Su و TM gp41 را به وجود می‌آورد. در ذره ویروسی محل پروتئین‌های ویریون با علامت (در پایین شکل) نشان داده شده است. در بخش مرکزی ویروس محل دقیق پروتئین‌های PR، RT و IN مشخص نیست. HIV-2 و SIV فاقد ژن *vpu* و واجد ژن *vpx* می‌باشند.

دآمیناز بوده و تکثیر HIV را مهار می‌کند. پروتئین Vif عفونت ویروسی را با مهار تأثیر APOBEC3G افزایش می‌دهد. پروتئین مهاری دیگر TRIM5α است که ذرات رتروویروسی متصل شده و آنهارا قبل از تکثیر زیاد DNA ویروسی، به داخل پروتئازوم منتقل می‌کند.

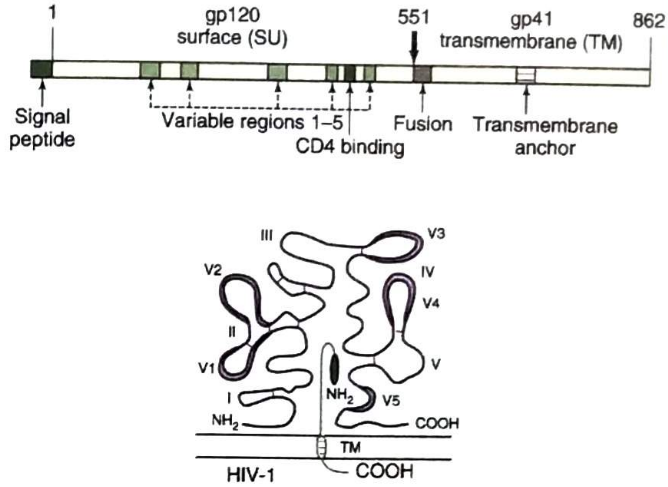
بعضی از ویروس‌های جدا شده، کاملاً یکسان نیستند و به نظر می‌آید طیفی از ویروس‌های مشابه را تشکیل می‌دهند(به طبقه‌بندی مراجعه شود). در افراد آلوده، جمعیت‌های متفاوتی (هتروژنی) از ژنوم ویروسی وجود دارد. این هتروژنیسیته،میزان بالای تکثیر ویروسی و اشتباه بالای ترانس‌کریپتاز معکوس ویروسی را نشان می‌دهد. در بین ایزوله‌های مختلف، بیشترین تنوع در ژن env که پروتئین‌های پوشش ویروسی را کد می‌کند، دیده می‌شود (شکل ۳-۴۴). فرآورده‌ژن env یعنی SU (gp120) حاوی دومن‌هایی است جهت‌اتصال ویروس به مولکول CD4 و کورسپتورها، که‌در گرایش ویروس به ماکروفاژ و لنفوسیت نقش داردو حامل شاخص‌های آنتی‌ژنیک مهمی است که علیه آنها آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تولید می‌شود. گلیکوپروتئین HIVپنج ناحیه متغیر دارد که در بین ایزوله‌ها، متنوع می‌باشند.در خنثی‌سازی ویروس ناحیه V3 مهم می‌باشد. TM، فرآورده‌ژن (gp41) env یک ناحیه میان غشایی دارد که در اتصال گلیکوپروتئین به پوشش ویروس نقش دارد و دارای یک‌قسمت ادغام کننده است که در تسهیل نفوذ ویروس به سلول‌های هدف نقش دارد. تلاش برای تولید یک واکسن‌مؤثر علیه AIDS به دلیل تنوع در پوشش HIV با مشکل‌مواجه شده است.

لنتی‌ویروس‌ها برخلاف رتروویروس‌های ترانسفورم کننده، ویروس‌های کاملاً اگزوژن هستند. ژنوم لنتی‌ویروس‌ها حاوی هیچ ژن سلولی نمی‌باشد (به فصل ۴۳ مراجعه شود).با ورود ویروس از منابع خارجی به بدن آلودگی انسان رخ می‌دهد.

طبقه‌بندی

از گونه‌ها مختلفی از جانوران لنتی‌ویروس‌ها جدا شده‌اند (جدول ۲-۴۴) که بیش از ۲۴ گونه مختلف را در پریمات‌های غیرانسانی شامل می‌شوند. در انسان‌دو تیپ مشخص از ویروس‌های عامل AIDS وجود دارند که شامل HIV-1 و HIV-2 می‌باشند. براساس سازمان‌دهی ژنوم و ارتباطات تکاملی با سایر لنتی‌ویروس‌های پریمات‌ها این دو تیپ قابل افتراق هستند.تنوع توالی بین HIV-1 و HIV-2 بیش از ۵۰ درصد می‌باشد.

براساس توالی‌های ژن env، HIV-1 شامل سه گروه ویروسی مشخص (M، N و O) می‌باشد. گروه M شامل حداقل ۱۱ زیرتیپ یا "clade" می‌باشد (A-K). اشکال نوترکیب ویروس نیز در انسان در نواحی جغرافیایی مختلف مشاهده می‌شوند. به طور مشابه ۸ زیرتیپ از HIV-2 (A-H) را شناسایی کرده‌اند. تنوع زیادی در هر زیرتیپ وجود دارد. به نظر نمی‌رسد که این زیرتیپ‌های ژنتیکی با گروه‌های سروتیپ نوترالیزاسیون



شکل ۳-۴۴. پروتئین‌های پوشش HIV-1. پلی‌پپتید پیش‌ساز gp160 در بالا نشان داده شده است. زیرواحد gp120 در خارج سلول و gp41 پروتئین ناقل غشایی است. دومن‌های بسیار متغیر در gp120 به صورت V1-V5 نشان داده شده است. موقعیت‌های اتصال دی‌سولفیدی به صورت خطوط متصل کننده در لوپ‌ها نشان داده شده است. نواحی مهم در زیرواحد gp41 دومن ادغام در انتهای آمینی و دومن داخل غشایی می‌باشند. برای هر دو زیرواحد انتهاهای آمینی و کربوکسیل نشان داده شده است.

همزمان باشد و شواهدی وجود ندارد که زیرتیپ‌ها در بیولوژی یا بیماریزایی تفاوت داشته باشند.

از گونه‌های پریمات‌های غیرانسانی لنتی‌ویروس‌های متعددی جدا شده‌اند. لنتی‌ویروس‌های پریمات‌ها به ۶ رده مهم تکاملی (جدول ۲-۴۴) تقسیم می‌شوند. SIV جداشده از میمون Sooty mangabey آفریقای غربی و HIV-2 واریانت‌هایی از همان ویروس می‌باشند. ایزوله‌های شمپانزه و HIV-1 مشابه هم هستند. SIVهای جدا شده از میمون‌های سبز آفریقایی، میمون‌های Sykes و Mandrill (شاه بابون) و میمون‌های Colobus گروه‌های متمایزی را تشکیل می‌دهند.

سازمان‌دهی ژنوم لنتی‌ویروس‌های پریمات‌ها (انسان و میمون) بسیار بهم شباهت دارد. یک تفاوت این است که HIV-1 و ویروس شمپانزه حامل ژن vpu هستند، در حالی که HIV-2 و گروه SIVsm ژن vpx دارند. ایزوله‌های دیگر SIV ژن‌های vpu و vpx ندارند. توالی‌های ژن‌های gag و pol به میزان زیادی حفاظت شده می‌باشند. تنوع زیادی بین ژن‌های گلیکوپروتئین پوشش وجود دارد. توالی‌های قسمت پروتئین داخل غشایی نسبت به توالی‌های گلیکوپروتئین خارجی (جزء پروتئینی که روی قسمت خارجی ذره ویروسی قرار می‌گیرند) بیشتر حفاظت شده است. به نظر می‌رسد SIVها در گونه‌های میزبان خود (مانند شمپانزه، میمون سبز آفریقایی و میمون Sooty mangabey) بیماریزا نیستند. این گونه‌ها در محیط طبیعی زندگی خود به این ویروس‌ها آلوده می‌شوند. با این وجود SIV_{cpz} که پیش‌ساز HIV-1 است پاتوژن شامپانزه‌های حیات وحش است و منجر به ایجاد بیماری مشابه ایدز و مرگ پریمات می‌گردد. برعکس، میمون‌های رزوس به طور طبیعی در طبیعت وحش آسیا آلوده نمی‌شوند، اما به ایجاد AIDS میمون Simian توسط انواع مختلف SIV حساس می‌باشند. ویروسی که نخستین بار از میمون‌های رزوس اسیر شده به دست آمد از نژاد Sooty mangabey (SIV_{mac}) یا سویه HIV-2 بود.

لنتی‌ویروس‌های غیر پریمات‌ها، در گونه‌های مختلف حیوانی عفونت‌های پایداری ایجاد می‌کنند. این ویروس‌ها عامل بیماری مزمن و ضعیف‌کننده می‌باشند و گاهی اوقات موجب نارسایی ایمنی می‌گردند. تیپ شاخص آنها ویروس ویزنا (به آنها ویروس Maedi نیز اطلاق می‌شود) می‌باشد که در گوسفندان ایسلند علایم عصبی یا پنومونی ایجاد می‌کند. ویروس‌های دیگر موجب آنمی عفونی در اسب‌ها و آرتریت و آنسفالیت در بزها می‌گردند. لنتی‌ویروس‌های گاو، گربه ممکن است عامل نارسایی ایمنی باشند. لنتی‌ویروس‌های غیرپستانداران که پریمات‌ها از جمله انسان‌ها را آلوده کنند شناسایی نشده‌اند.

منشأ ایدز

به نظر می‌رسد منشأ HIV در انسان ناشی از عفونت‌های انسان با ویروس‌های میمون Simian در مناطق روستایی آفریقا باشد (احتمالاً به خاطر تماس مستقیم انسان با خون آلوده پریمات‌ها). شواهد اخیر نشان می‌دهد که در زمان‌های مختلف ویروس‌های مشابه HIV-1 و HIV-2 حداقل به تعداد ۷ بار به انسان منتقل شده‌اند. بررسی تکامل توالی ژنوم این ویروس‌ها نشان داده که در سال ۱۹۳۰ انتقال SIV_{cpz} به انسان به ایجاد گروه M از HIV-1 منجر شده است. اگر چه برخی از تخمین‌ها به سال ۱۹۰۸ برمی‌گردد، احتمالاً چنین انتقالی در گذشته چندین بار رخ داده است اما تغییرات خاص اجتماعی، اقتصادی و رفتاری در اواسط قرن بیستم شرایطی را فراهم کرده که اجازه داده این عفونت‌های ویروسی گسترش یابند و در انسان کلونیزه شده و اپیدمی ایجاد نمایند.

ضد عفونی و غیرفعال کردن

HIV به طور کامل (بیشتر یا معادل 10^5 واحد آلوده کنندگی) از طریق تیمار به مدت ۱۰ دقیقه در درجه حرارت اتاق با هر یک از

جدول ۲-۴۴. اعضاء مهم جنس لنتی‌ویروس

منشأ ویروس‌های جدا شده	ویروس	بیماری‌ها
انسان‌ها	HIV-1 (SIV_{cpz})[1]	ایدز
	HIV-2 (SIV_{sm})	
پریمات‌های غیرانسانی[2]		
شامپانزه	SIV_{cpz}	ایدز میمون
میمون سوتی منگابی (Sooty mangabey)	SIV_{sm}	
میمون ماکاک[3] (Macaque)	SIV_{mac}	
میمون سبز آفریقایی	SIV_{agm}	
میمون Sykes	SIV_{syk}	
میمون Mandrill (شاه بابون)	SIV_{mnd}	
میمون I'Hoest[3]	SIV_{lhoest}	
میمون Colobus	SIV_{col}	
غیرپریمات‌ها[4]		
گربه	ویروس نقص ایمنی گربه	ایدز گربه
گاو	ویروس نقص ایمنی گاو	ایدز گربه
گوسفند	ویروس ویزنا/ Maedi	بیماری ریه و سیستم عصبی مرکزی
اسب	ویروس آنمی مسری اسب	آنمی
بز	ویروس آنسفالیت آرتریت بز	آنسفالیت، آرتریت

1. منشأ HIV-1 و HIV-2 به ترتیب ویروس‌های SIV_{cpz} و SIV_m هستند که از میمون به انسان منتقل شده‌اند.

2. بیماری در میزبان طبیعی به وسیله SIV ایجاد نمی‌شود بلکه برای ایجاد بیماری نیاز است که ویروس به یک گونهٔ دیگری از میمون‌ها منتقل شود و میمون رزوس حساس‌ترین گونه نسبت به بیماری است). میمون‌های ماکاک آسیایی (رزوس) شواهدی از عفونت SIV در طبیعت را نشان نمی‌دهند. SIV_{sm} احتمالاً به طور تصادفی به میمون‌های ماکاک اسیر شده انتقال یافته است.

3. فاصله سرسطر نشان می‌دهد که ویروس در همان رده تکاملی که در بالا نشان داده شده است، می‌باشد.

4. لنتی‌ویروس‌های غیرپریمات‌ها موجب بیماری در میزبان‌های طبیعی خود می‌گردند.

مواد زیر مانند: سفید کننده‌های خانگی ۱۰ درصد (bleach)، اتانول ۵۰ درصد، ایزوپروپانول ۳۵ درصد، Nonidet P40 با غلظت نیم درصد، لیزول ۰/۵ درصد، پارافرمالدئید ۰/۵ درصد یا پراکسید هیدروژن ۰/۳ درصد غیرفعال می‌گردد. همچنین در pH خیلی بالا یا خیلی پایین (pH=۱، pH=۱۳) غیرفعال می‌شود. با این حال، هنگامی که خون لخته شده یا لخته نشده موجود در سوزن یا سرنگ حاوی ویروس HIV باشد، برای غیرفعال کردن باید حداقل به مدت ۳۰ ثانیه در معرض سفیدکننده رقیق نشده قرار گیرد.

این ویروس توسط توئین ۲۰ با غلظت ۲/۵ درصد غیرفعال نمی‌گردد. اگرچه پارافرمالدئید، ویروس آزاد را در محلول غیرفعال می‌کند؛ هنوز مشخص نشده است که آیا ماده فوق به میزان کافی توانایی نفوذ به بافت‌ها را دارد و آیا تمامی ویروس‌های موجود در کشت‌های سلولی یا نمونه‌های بافتی را می‌تواند غیرفعال سازد یا خیر.

بر اثر حرارت ۵۶°C به مدت ۱۰ دقیقه HIV موجود در مایعات یا سرم ۱۰ درصد به سرعت غیرفعال می‌شود، اما مواد خشک پروتئین‌دارویروس را در برابر غیرفعال شدن، به میزان زیادی محافظت می‌نمایند. فرآورده‌های خونی لیوفیلیزه باید به مدت ۷۲ ساعت در حرارت ۶۸°C به منظور اطمینان از غیرفعال شدن ویروس قرار گیرند.

سیستم‌های لنتی‌ویروس‌های حیوانی

دانش و اطلاعات ما در مورد خصوصیات بیولوژیکی عفونت‌های ناشی از لنتی‌ویروس‌ها از عفونت تجربی گوسفند با ویروس ویزنا

حاصل شده است (جدول ۲-۴۴). در بین گونه‌ها الگوهای طبیعی بیماری متفاوت بوده اما خصوصیات مشابهی شناسایی شده‌اند که عبارتند از:

۱. ویروس‌ها توسط خون انتقال می‌یابند.
۲. ویروس‌ها به طور نامحدودی در میزبان آلوده پایدار می‌مانند، اگرچه ممکن است به میزان خیلی کمی وجود داشته باشند.
۳. ویروس‌ها میزان جهش بالایی دارند و موتانت‌های مختلف تحت شرایط مختلف (فاکتورهای میزبانی، پاسخ‌های ایمنی و انواع بافتی) انتخاب خواهند شد. میزبان‌های آلوده مجموعه‌ای از ژنوم‌های ویروسی بسیار نزدیک و مشابه دارند که آنها را شبه‌گونه (Quasi species) می‌نامند.
۴. طی مراحل خاصی و به آهستگی عفونت ویروسی پیشرفت می‌کند. سلول‌های ردهٔ ماکروفاژ نقش مهمی در عفونت به عهده دارند. تفاوت لنتی‌ویروس‌ها از سایر رتروویروس‌ها آن است که لنتی‌ویروس‌ها قادر به آلوده کردن سلول‌های تمایز نیافته انتهایی که در حال تقسیم هم نیستند نیز می‌باشند. با این حال، سلول‌ها باید قبل از اینکه تکثیر ویروس رخ دهد و ویروس جدید تولید شود، فعال گردند. این ویروس با مونوسیت‌ها و ماکروفاژها مرتبط است، اما فقط یک سلول در هر میلیون سلول آلوده می‌شود. مونوسیت‌ها ویروس را در سراسر بدن به صورتی حمل می‌کنند که سیستم ایمنی قادر نیست آنها را شناسایی کند و بدین طریق ویروس را به سایر بافت‌های بدن انتقال می‌دهند. سویه‌هایی که به لنفوسیت‌ها گرایش دارند به میزان زیادی تکثیر می‌یابند؛ در حالی که ویروس‌هایی که به ماکروفاژها گرایش دارند، تکثیر محدودی دارند.
۵. ممکن است سال‌ها طول بکشد تا بیماری ظاهر شده و پیشرفت نماید. میزبان‌های آلوده معمولاً آنتی‌بادی‌هایی می‌سازند اما قادر به پاکسازی عفونت نیستند؛ بنابراین ویروس در تمام طول عمر پایدار می‌ماند. در میزبان‌های آلوده به طور دوره‌ای تنوع آنتی‌ژنی جدید ایجاد می‌شود و جهش‌های بیشتری در گلیکوپروتئین‌های پوششی اتفاق می‌افتد. علایم بالینی ممکن است ۳ ماه تا چند سال بعد از عفونت ایجاد شود. موارد استثناء در مورد دوره‌های کمون طولانی برای بیماری لنتی‌ویروس شامل: ایدز در بچه‌ها، آنمی عفونی در اسب‌ها و آنسفالیت در بزهای جوان می‌باشد.

فاکتورهای میزبانی دخیل در بیماریزایی شامل: سن (جوانان در معرض خطر بیشتری هستند)، استرس (ممکن است بیماری را تحریک کند)، ژنتیک (برخی از نسل‌های حیوانی حساس‌ترند) و عفونت‌های همزمان (ممکن است بیماری را تشدید یا انتقال ویروس را تسهیل سازند) می‌باشند.

این بیماری در اسب‌ها، گاو، گوسفند و بزها با ایجاد عفونت‌های فرصت‌طلب ثانویه، پیچیده و دچار عارضه نمی‌گردد. ویروس آنمی مسری اسب توسط مگس‌های اسب که خون‌خواری می‌کنند در بین اسب‌ها انتقال می‌یابد.این ویروس تنها لنتی‌ویروس شناخته شده است که توسط ناقل حشره منتقل می‌گردد.

لنتی‌ویروس‌های میمون Simian خصوصیات بیولوژیکی و مولکولی مشابه HIV دارند و در میمون‌های ماکاک رزوس بیماری مشابهی با ایدز ایجاد می‌کنند. برای فهم مکانیسم بیماریزایی،تولید واکسن و استراتژی‌های درمانی مدل لنتی ویروس میمون اهمیت دارد.

گیرنده‌های ویروسی

تمامی لنتی‌ویروس‌های پستانداران مولکول CD4 موجود در سطح ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T را به عنوان رسپتور استفاده می‌کنند. علاوه بر CD4، برای ورود HIV-1 به داخل سلول، نیاز به رسپتور ثانویه کمکی می‌باشد. برای ادغام ویروس با غشاء سلول به رسپتور ثانویه نیاز می‌باشد. ویروس ابتدا به CD4 و سپس به رسپتور ثانویه متصل می‌شود. این واکنش‌ها موجب تغییرات شکلی در پوشش ویروسی شده و فعالیت پپتید ادغام gp41 موجب ادغام غشایی می‌گردد. رسپتورهای کموکاینی به عنوان رسپتور ثانویه HIV-1 عمل می‌کنند (کموکاین‌ها فاکتورهای محلول با خواص سیتوکاین و کمواترکتنت [Chemoattractant]) می‌باشند). CCR5، که رسپتوری برای کموکاین‌های RANTES، MIP-1α و MIP-1B می‌باشد، رسپتور ثانویه برای سویه‌های HIV-1 با گرایش به ماکروفاژ نیز می‌باشد؛ در حالی که CXCR4 که رسپتوری برای کموکاین SDF-1 است، رسپتور کمکی برای سویه‌های HIV-1 با گرایش لنفوسیتی می‌باشد. بر روی لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و تیموسیت‌ها و همچنین نورون‌ها و سلول‌های کولون و گردن رحم رسپتورهای کموکاینی وجود دارد که توسط HIV-1 برای ورود به سلول استفاده می‌شوند. افرادی که در ژن CCR5 به طور هموزیگوت دچار جهش حذفی شده‌اند، ممکن است در برابر عفونت HIV-1 محافظت شوند. موتاسیون در پروموتر ژن

CCR5 موجب تأخیر در پیشرفت بیماری می‌گردد. نیاز به کورسپتور یا رسپتور کمکی برای ادغام HIV با سلول‌ها، اهداف جدیدی برای استراتژی‌های درمانی ضدویروسی می‌باشند. در آمریکا در سال ۲۰۰۳ نخستین داروی مهارکننده ورود HIV مجوز گرفت.

مولکول دیگر اینتگرین α-4 β-7 است که به نظرمی‌رسد به عنوان گیرنده HIV در روده باشد. به نظرمی‌رسد یک لکتین اختصاصی سلول دندریتیک یعنی DC-SIGN به HIV-1 متصل می‌شود، اما موجب ورود به سلول نمی‌شودو ممکن است انتقال HIV از طریق سلول‌های دندریتیک‌به اعضای لنفوئیدی و افزایش عفونت سلول‌های T راتسهیل نماید.

عفونت‌های HIV در انسان‌ها

بیماریزایی و آسیب‌شناسی

الف) مروری بر دوره عفونت HIV

عفونت درمان نشده HIV، دارای دوره مشخص حدود یک دهه می‌باشد (شکل ۴-۴۴). مراحل بیماری شامل: عفونت اولیه، توزیع ویروس به اعضای لنفوئیدی، عفونت مخفی، افزایش بیان HIV، بیماری بالینی و مرگ می‌باشد. دوره بین عفونت اولیه و پیشرفت بیماری بالینی به طور متوسط حدود ۱۰ سال می‌باشد. در موارد درمان نشده حدود ۲ سال بعد از بروز علایم بالینی معمولاً مرگ رخ می‌دهد.

متعاقب عفونت اولیه، یک دوره زمانی ۱۱-۴ روزه بین عفونت مخاطی و ویرمی اولیه وجود دارد. حدود ۱۲-۸ هفته ویرمی قابل شناسایی است. در طی این مدت ویروس به طور وسیعی در سراسر بدن پخش می‌شود و اعضاء لنفاوی آلوده می‌شوند. در برخی از بیماران (حدود ۷۵-۵۰ درصد) ۶-۳ هفته بعد از عفونت اولیه سندرمی شبیه مونونوکلئوز حاد اتفاق می‌افتد. تعداد سلول‌های $CD4^+$ T، در این هنگام به میزان زیادی کاهش می‌یابد. یک هفته تا ۳ ماه بعد از عفونت پاسخ ایمنی نسبت به HIV دیده می‌شود؛ ویرمی پلاسما کاهش و میزان سلول‌های CD4 افزایش می‌یابد. با این حال، پاسخ ایمنی قادر به پاکسازی کامل عفونت نمی‌باشد و در غده‌های لنفاوی سلول‌های آلوده به HIV پایدار می‌مانند.

ممکن است به مدت ۱۰ سال یا بیشتر دوره مخفی بیماری طول بکشد. در طی این دوره زمانی، میزان بالایی از تکثیر ویروسی وجود دارد. تخمین می‌زنند که ۱۰ بیلیون ذره ویروسی هر روز تولید و تخریب می‌گردد. نیمه عمر ویروس HIV در پلاسما حدود ۶ ساعت بوده و چرخه حیات ویروس (از زمان عفونت سلول تا تولید ویروس جدید که سلول بعدی را آلوده می‌نماید) به طور متوسط ۲/۶ روز می‌باشد. لنفوسیت‌های CD4 T که هدف‌های مهم تولید ویروس می‌باشند به نظر می‌رسد که میزان نوسازی بالایی دارند. نیمه عمر لنفوسیت CD4 T هنگامی که در حال تکثیر آلوده می‌گردند حدود ۱/۶ روز می‌باشد.

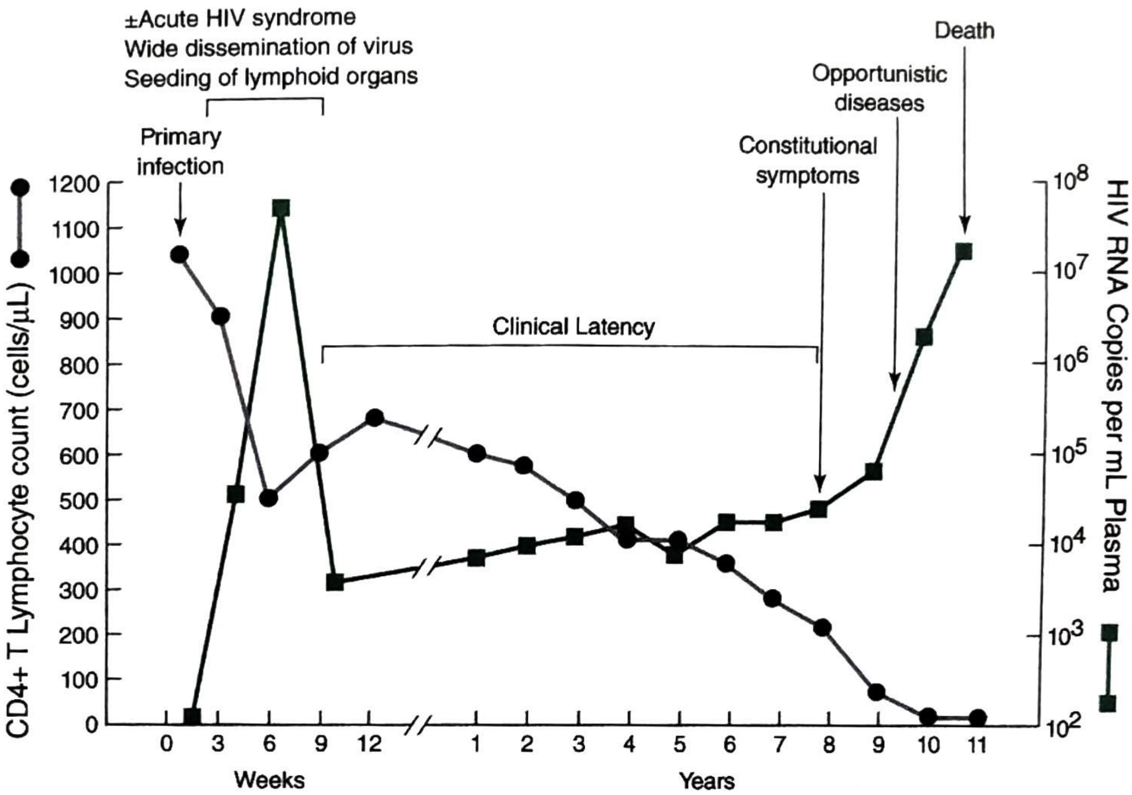
بررسی انواع مختلف ویروس HIV نشان داده که در اکثر مواردی که ویروس از طریق تماس جنسی انتقال می‌یابد یک واریانت واحد HIV عفونت جدیدی را ایجاد می‌نماید. در اوایل عفونت توالی ویروسی کاملاً هوموژن و یکنواخت است اما به دلیل تکثیر سریع، میزان اشتباه ذاتی آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس‌و تجمع گونه‌های مشابه ویروس تخمین می‌زنند که‌احتمالاً تمام نوکلئوتیدهای ژنوم HIV روزانه دچار جهش می‌گردند.

سرانجام بیمار علایم عمومی که اغلب به شکل عفونت‌های فرصت‌طلب یا نئوپلاسم می‌باشد، ایجاد می‌کند. میزان بالایی از ویروس در پلاسما طی مراحل پیشرفته عفونت قابل شناسایی است. سویه‌های HIV در بیمارانی که بیماری مرحله تأخیری دارند نسبت به عفونت مرحله اول مهاجم‌تر و سیتوپاتیک‌تر می‌باشند. تغییر نژادهایی با گرایش مونوسیتی یا ماکروفاژی (M - تروپیک) به واریانت‌هایی با گرایش لنفوسیتی (T - تروپیک) اغلب با پیشرفت بیماری ایدز همراه می‌باشد.

ب) لنفوسیت‌های $CD4^+$ T، سلول‌های خاطره‌ای و نهفتگی

خصوصیت اصلی عفونت HIV، نقص لنفوسیت‌های T کمک‌کننده می‌باشد که به دلیل تکثیر HIV در این جمعیت لنفوسیت‌ها همانندمرگ سلول‌های T غیرآلوده توسط مکانیسم‌های غیرمستقیم می‌باشد. سلول‌های T، شاخص فنوتیپی CD4 در سطح خود بیان می‌کنند. مولکول CD4 رسپتور مهمی برای HIV می‌باشد و افینیتی بالایی به پوشش ویروسی دارد. رسپتور کموکاینی CXCR4 رسپتور کمکی HIV روی لنفوسیت‌ها می‌باشد.

در اوایل عفونت، ایزوله‌های HIV نسبت به ماکروفاژها گرایش دارند. با این حال، تمامی سویه‌های HIV لنفوسیت‌های اولیه $CD4^+$ T را آلوده می‌کنند (اما نه رده‌های سلول T جاودان‌در شرایط آزمایشگاهی). همچنان که عفونت پیشرفت می‌کند ویروس‌هایی با گرایش به M جایگزین ویروس‌هایی با گرایش به T می‌گردند. سازگاری آزمایشگاهی ویروس‌های اولیه



شکل ۴-۴۴. سیر تیپیک عفونت درمان نشده HIV. در طی دوره عفونت اولیه، توزیع گسترده ویروس و کاهش سریعی در تعداد سلول‌های T CD4 در خون محیطی وجود دارد. سپس پاسخ ایمنی نسبت به HIV ایجاد می‌شود که باعث کاهش ویرمی می‌گردد و بعد از آن دوره طولانی علایم مخفی ایجاد می‌شود. روش‌های حساس جهت شناسایی RNA ویروس حضور ویروس را در تمام طول دورهٔ بیماری در پلاسما نشان می‌دهند. طی سال‌های بعد، کاهش تعداد سلول‌های $^{+}$T CD4 ادامه دارد تا وقتی که به سطح بحرانی برسد. در این مرحله خطر بیماری‌های فرصت‌طلب به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد.

در کشت سلولی T جاودان به از دست‌دادن توانایی آلودگی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها منجر می‌گردد.

متعاقب عفونت با HIV اختلال در عملکرد سلول T CD4 صورت می‌گیرد، زیرا لنفوسیت T CD4 نقش مهمی در پاسخ ایمنی انسان ایفا می‌کند. این سلول‌های T CD4 در اعمال سلول‌های لنفاوی و غیرلنفاوی به طور مستقیم و غیرمستقیم دخالت دارند و همچنین موجب تحریک فعالیت ماکروفاژها، القای فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های B می‌گردند. با ترشح فاکتورهای محلول مختلف موجب رشد و تمایز سلول‌های لنفاوی شده و بر روی سلول‌های خون‌ساز تأثیر می‌گذارند.

تنها بخش کوچکی از سلول‌های T CD4 در حال تکثیر در هر زمان آلوده می‌شوند. برخی از سلول‌های T آلوده، کشته می‌شوند اما بخشی زنده می‌مانند و به حالت استراحت غشایی برمی‌گردند. بیان ژن ویروسی در سلول‌های خاطره‌ای وجود نداشته یا کم می‌باشد و این سلول‌ها مخزن طولانی‌مدت و نهفته پایداری برای ویروس فراهم می‌کنند. کمتر از یک سلول به ازای یک میلیون T نوع CD4 در موارد درمان موفق آنتی‌رتروویروسی، پروویروس‌های HIV-1 را حمل می‌کنند. حتی ۱۰ سال پس از درمان نیز، بیماران تغییرات بسیار کمی در اندازه سلول‌های مخزن HIV را نشان می‌دهند چرا که مخازن مخفی سلول‌های خاطره‌ای آلوده کم‌کم کاهش می‌یابد. هنگامی که با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند، سلول‌های خاطره‌ای فعال شده و ویروس عفونی رها می‌گردد. ممکن است سایر مخازن غیرحساس به دارو در بین ماکروفاژها، سلول‌های بنیادی خونساز یا سلول‌های مغزی باشند.

بعید است که بتوان عفونت HIV را با درمان استاندارد معالجه نمود. اگر ۱ میلیون سلول خاطره‌ای آلوده در بدن وجود داشته باشد، برای تخریب شدنشان ۷۰ سال زمان لازم است. اخیراً یک مورد معالجهٔ HIV گزارش شد. در سال ۲۰۰۷، در یک مرد مبتلا به HIV در آلمان لوسمی میلوئید حاد ایجاد شد که فرد را مستلزم پیوند مغز استخوان ساخت. پس از تضعیف سیستم

ایمنی بیمار، سلول‌هایی از فرد دهنده که در ژن CCR5 به‌طور هموزیگوت دچار جهش و در برابر عفونت HIV محافظت می‌نماید پیوند شد. بیمار مصرف داروهای ضد ویروسی را متوقف نمود و ۵ سال دیگر علائم HIV در او ایجاد نشد. این موفقیت، انجام تحقیقات به منظور گسترش روش‌هایی برای پاکسازی مخازن آلوده نهفته در افراد مبتلا به HIV را توسعه بخشید.

ج) مونوسیت‌ها و ماکروفاژها

در انتشار و بیماریزایی HIV مونوسیت‌ها و ماکروفاژها نقش مهمی ایفاء می‌کنند. آنتی‌ژن سطحی CD4 توسط برخی از گروه‌های مونوسیتی بیان می‌شود و به پوشش HIV متصل می‌گردد. رسپتور کموکاین CCR5 رسپتور کمکی HIV روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌باشد. مونوسیت‌ها و ماکروفاژها مهمترین سلول‌هایی هستند که در مغز با HIV آلوده می‌شوند و این ممکن است پیامدهای مهمی در ایجاد علایم عصبی روانی ناشی از عفونت HIV داشته باشد.

سویه‌هایی از HIV که به ماکروفاژ گرایش دارد، در اوایل عفونت اکثریت موارد را تشکیل می‌دهند و این سویه‌ها مسئول عفونت‌های اولیه می‌باشند، حتی هنگامی که مخزن انتقال شامل هر دو ویروس با گرایش T و گرایش M باشد.

تصور بر این است که مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در بدن به عنوان مخزن مهمی برای HIV عمل می‌کنند. مونوسیت‌ها برخلاف لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$، به اثرات سیتوپاتیک HIV نسبتاً مقاوم می‌باشند، بنابراین ویروس نه تنها در این سلول باقی می‌ماند بلکه می‌تواند به اعضای مختلفی در بدن (مانند ریه‌ها و مغز) انتقال یابد. ماکروفاژهای آلوده ممکن است به تولید ویروس به مدت طولانی ادامه دهند.

د) اعضای لنفاوی

اعضای لنفاوی نقش مهمی در عفونت HIV ایفا می‌کنند. لنفوسیت‌های خون محیطی تنها حدود ۲ درصد از کل لنفوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند و بقیه لنفوسیت‌ها در اعضای لنفاوی قرار دارند. پاسخ‌های ایمنی اختصاصی در اعضای لنفاوی ایجاد می‌شود. در مراکز زایای غدد لنفاوی شبکهٔ سلول‌های دندریتیک فولیکولار آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند. ویروس HIV به طور فعالی در تمام دورهٔ عفونت و حتی در طی مرحلهٔ مخفی عفونت، در بافت‌های لنفاوی تکثیر می‌یابد. برای ایجاد و انتشار عفونت HIV محیط کوچک غدد لنفاوی بسیار مطلوب است. سایتوکاین‌های ترشح شده تعداد زیادی از سلول‌های $T\ CD4^+$ را فعال می‌کنند، این سلول‌ها نسبت به عفونت HIV به میزان زیادی حساس هستند. همزمان با پیشرفت بیماری HIV به مراحل انتهایی، نظم و آرایش غدد لنفاوی به هم می‌خورد.

هـ) عفونت‌های همزمان ویروسی

سیگنال‌های فعال‌سازی در ایجاد عفونت HIV ضروری هستند. به نظر می‌رسد در اشخاص آلوده به HIV، طیف وسیعی از محرک‌های آنتی‌ژنی به عنوان فعال‌کننده‌های سلولی عمل می‌کنند. به عنوان مثال عفونت فعال با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سطح ویرمی پلاسما را به میزان زیادی افزایش می‌دهد. تأثیر آسیب عفونت HIV بر سیستم ایمنی منجر به مستور شدن بیمار به سایر عفونت‌ها می‌شود. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، عفونت با HIV خطر کسب بیماری سل را ۲۰ برابر افزایش می‌دهد. تخمین زده می‌شود از حدود۹ میلیون افراد مسلول در جهان حدود ۱۵ درصد را افراد آلوده با HIV تشکیل می‌دهند.

عفونت‌های ویروسی همزمان دیگر مانند EBV، هرپس سیمپلکس ویروس یا ویروس هپاتیت B ممکن است به عنوان کوفاکتوری برای AIDS عمل کنند. عفونت همزمان ویروس هپاتیت C که در ۳۰–۱۵ درصد بیماران در ایالات متحده اتفاق می‌افتد و سبب بیماری کبدی می‌شود، منجر به مرگ و میر در اشخاص آلوده به HIV می‌گردد. همچنین شیوع بالایی از عفونت سیتومگالوویروس در افراد HIV مثبت دیده می‌شود.

عفونت همزمان با دو سویه مختلف HIV می‌تواند رخ دهد. در افراد آلوده به HIV موارد اثبات شده‌ای از عفونت سوارشونده (سوپراینفکشن) با سویه دوم حتی در حضور پاسخ قوی سلول T CD8 دیده شده است. سوپراینفکشن HIV واقعهٔ نادری می‌باشد.

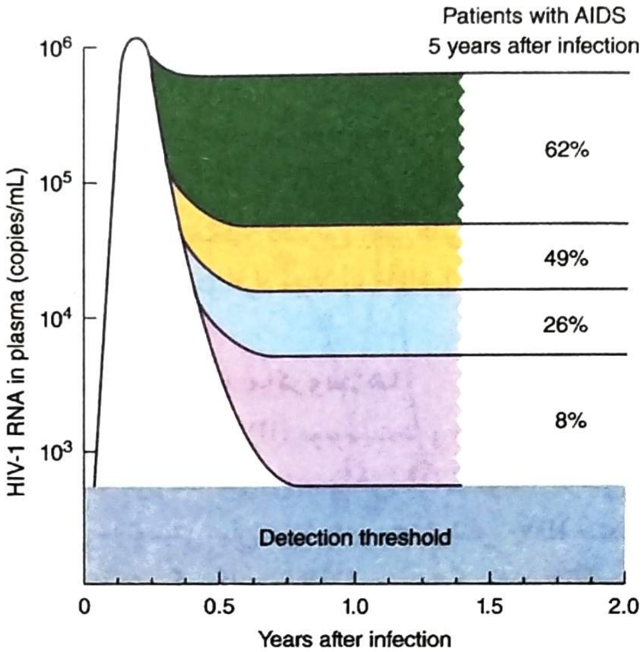
یافته‌های بالینی

عفونت حاد HIV دارای علائم غیر اختصاصی بوده که شامل خستگی، راش، سردرد، تهوع و تعریق شبانه می‌باشد.بیماری ایدز از طریق اختلال در سیستم ایمنی و ایجادانواع زیادی از عفونت‌های شدید فرصت‌طلب یا نئوپلاسم‌های غیر معمول (به خصوص سارکوم کاپوسی) مشخص می‌گردد. قبل از بروز علایم شدیدتر، در بالغین یک مرحله اولیه(اسهال و تحلیل‌رفتن) وجود دارد که با علائمی مانند خستگی، بی‌قراری، کاهش وزن بدن، تنگی نفس، اسهال‌مزمن،

لکه‌های سفید روی زبان و لنفادنوپاتی ظاهر می‌شود. علایم بیماری مجرای گوارشی از مری تا کولون عامل مهمی در ایجاد ناتوانی و ضعف بدن می‌باشد. فاصله‌زمانی بین عفونت اولیه با HIV و ظهور اولیه بیماری بالینی در بزرگسالان بدون درمان معمولاً طولانی بوده وبه طور متوسط حدود ۱۰-۸ سال طول می‌کشد. حدود ۲ سال بعد مرگ رخ می‌دهد.

الف) میزان ویروس در پلاسما

میزان ویروس HIV در خون در تعیین پیش‌آگهی بیماری ارزش زیادی دارد. در هر بیمار چرخهٔ تکثیر ویروس و مرگ سلول مقدار ثابتی است اما در بیماران مختلف در طی دوره بدون علایم این سطح ثابت متفاوت می‌باشد. این امر تعداد سلول‌های آلودهٔ مولد ویروس و میزان متوسط آنها را نشان می‌دهد. با یک بار تعیین مقدار ویروس موجود در پلاسما حدود ۶ ماه بعد از عفونت می‌توان خطر ایجاد بیماری ایدز را در چند سال بعد و بدون درمان پیش‌بینی نمود (شکل ۵-۴۴). امروزه ارتباط میان‌پیشرفت سریع بیماری و کاهش پاسخ به درمان دیده شده‌است. با وجود این، اطلاعات جدید نشان می‌دهد که ارزش‌این متغیر بین دو جنس، متفاوت می‌باشد. در زنان میزان‌ویروس پلاسما جهت پیش‌بینی پیشرفت بیماری ارزش کمتری دارد. سطح RNA پلاسمایی ویروس ایدز را می‌توان با استفاده‌از انواع مختلفی از روش‌های تجاری تعیین نمود. به نظرمی‌رسد که بهترین شاخص عوارض طولانی‌مدت بیماری بالینی سطح پلاسمایی ویروس می‌باشد، در صورتی که شمارش تعداد لنفوسیت‌های CD4، بهترین شاخص خطر کوتاه‌مدت پیشرفت عفونت فرصت‌طلب می‌باشد. اندازه‌گیری سطح پلاسمایی ویروس معیار با ارزشی در ارزیابی مؤثر بودن درمان ضدویروسی می‌باشد.



شکل ۵-۴۴. ارزش پیش‌گویی مقدار RNA ویروس HIV-1 در پلاسما (میزان ویروس). پیشرفت علایم بالینی از طریق اندازه‌گیری میزان ویروس در پلاسما پیش‌بینی می‌شود.

ب) ایدز در کودکان

پاسخ‌های نوزادان آلوده به HIV در مقایسه با بزرگسالان آلوده متفاوت است. ایدز در کودکان معمولاً از مادر کسب می‌شود و علائم بالینی طی دو سال ظهور می‌کند و بعد از دو سال مرگ رخ می‌دهد. نوزادان به خصوص به اثرات تخریبی ایدز حساس هستند زیرا سیستم ایمنی در زمان عفونت اولیه هنوز کامل نشده است. علایم بالینی ممکن است شامل پنومونی بینابینی لنفوئیدی، کاندیدیازیس شدید دهانی، آنسفالوپاتی، ضعف، لنفادنوپاتی عمومی، سپسیس (sepsis) باکتریایی، هپاتواسپلنومگالی، اسهال و تأخیر در رشد باشد.

کودکانی که عفونت HIV-1 را قبل از تولد از مادر کسب می‌کنند اگر درمان نشوند، پیش‌آگهی خیلی بدی دارند. در موارد زیادی پیشرفت بیماری در چند سال نخست زندگی اتفاق می‌افتد. هنگامی که میزان بالایی از HIV-1 در پلاسما ظاهر می‌شود، پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد. الگوی تکثیر ویروسی در کودکان متفاوت از بزرگسالان است. میزان RNA ویروسی عموماً در هنگام تولد پایین است که نشان‌دهندهٔ آن است که عفونت به تازگی رخ داده است. سپس مقدار RNA به سرعت طی ۲ ماه نخست حیات، افزایش یافته و متعاقب آن کاهش آهسته‌ای در مقدار RNA تا سن ۲۴ ماهگی اتفاق می‌افتد که نشان‌دهنده کنترل ناقص عفونت توسط سیستم ایمنی نابالغ می‌باشد. در درصد کمی از کودکان (کمتر یا معادل ۵ درصد) عفونت‌های ناپایدار HIV دیده می‌شود که پیشنهاد می‌کند برخی از نوزادان قادر به پاکسازی ویروس از بدن می‌باشند.

ج) بیماری عصبی

در افراد آلوده به HIV اغلب اختلال عصبی رخ می‌دهد. حدود ۹۰-۴۰ درصد بیماران علائم عصبی دارند و برخی در طی اتوپسی ناهنجاری‌های نوروپاتولوژیک دارند.

سندرم‌های عصبی شدید و شایع شامل: آنسفالیت تحت حاد، میلوپاتی عروقی، مننژیت آسپتیک و نوروپاتی محیطی

می‌باشد. شایع‌ترین سندرم عصبی ایدز کمپلکس زوال عقل است که به صورت تظاهرات تأخیری در ۶۵-۲۵ درصد بیماران ایدزی اتفاق می‌افتد و با ضعف حافظه، ناتوانی در تمرکز، بی‌احساسی و اختلال در حرکات ارادی و تغییرات رفتاری مشخص می‌گردد. بیماری‌های عصبی دیگر مرتبط با عفونت HIV شامل توکسوپلاسموزیس، کریپتوکوکوزیس، لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی و لکوآنسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده ناشی از ویروس JC می‌باشند. پس از بروز علائم شدید زوال عقل معمولاً، طول عمر متوسط بیماران کمتر از ۶ ماه می‌باشد.

کودکان مبتلا به ایدز ناهنجاری‌های عصبی نیز دارند. این علائم شامل: اختلالات تشنجی، از دست‌دادن تدریجی تکامل رفتاری، آنسفالوپاتی، اختلالات با کاهش توجه و تأخیر در رشد می‌باشند. معمولاً در ۱۲ درصد از کودکان دچار نقص شدید ایمنی، آنسفالوپاتی رخ می‌دهد. پاتوژن‌های باکتریایی شایع‌ترین علت منتزیت در کودکان مبتلا به ایدز می‌باشند.

از آنجا که کودکان متولد شده با عفونت HIV به دلیل درمان ضد ویروسی تا بلوغ و سالمندانی زنده باقی می‌مانند، بسیاری از آنها در خطر بالای ناهنجاری‌های عصبی می‌باشند. شایع‌ترین مشکلات ناهنجاری‌های پریشانی می‌باشد.

د) عفونت‌های فرصت‌طلب

عفونت‌های فرصت‌طلب (مانند عفونت‌های شدیدی که توسط عواملی ایجاد می‌شوند که در افراد با سیستم ایمنی کارآمد، بندرت موجب بیماری شدید می‌شوند) عوامل مهم مرگ و میر در بیماران مبتلا به مراحل انتهایی عفونت ناشی از HIV می‌باشند. عفونت‌های فرصت‌طلب معمولاً در اشخاص آلوده به HIV تا زمانی که میزان سلول T CD4 از سطح طبیعی یعنی ۱۰۰۰cells/μL به کمتر از ۲۰۰cells/μL نرسد، رخ نمی‌دهد. طیف عفونت‌های فرصت‌طلب به دلیل درمان‌های مناسب در مورد برخی از پاتوژن‌های فرصت‌طلب و مدیریت بیماران ایدزی تغییر کرده است و بیماران مبتلا به ایدز به مدت طولانی‌تری زنده می‌مانند.

در بیماران ایدزی درمان نشده شایعترین عفونت‌های فرصت‌طلب شامل موارد زیر می‌باشد:

۱. پرتوزوآ شامل توکسوپلاسما گوندی، ایزوسپورابلی، گونه‌های کریپتوسپوریدیوم.
۲. قارچ‌ها شامل کاندیدا آلبیکانس، هیستوپلاسما کپسولاتوم، کریپتوکوکوس نئوفورمنس، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، پنوموسیستیس جیرووسی (Jiroveci).
۳. باکتری‌ها شامل مایکوباکتریوم اویوم - اینتراسلولار، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، لیستریا مونوسیتوژنز، نوکاردیا آستروئیدس، گونه‌های سالمونلا، گونه‌های استرپتوکوکوس.
۴. ویروس‌ها شامل سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس ویروس، ویروس واریسلا - زوستر، آدنوویروس، پولیوماویروس، ویروس JC، ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C.

در بیماران ایدزی عفونت‌های هرپس ویروسی شایع هستند و هرپس ویروس‌های متعددی در بزاق شناسایی شده‌اند. شایع‌ترین عارضه شدید چشمی در بیماران مبتلا به ایدز رتینیت سیتومگالوویروس می‌باشد.

هـ) سرطان

بیماران ایدزی استعداد زیادی نسبت به ایجاد سرطان دارند که در نتیجه سرکوب سیستم ایمنی می‌باشد. سرطان‌های مرتبط با ایدز شامل: لنفوم غیر هوچکین (انواع سیستمیک و مرتبط با CNS)، سارکوم کاپوسی، سرطان گردن رحم و سرطان‌های مقعدی - تناسلی می‌باشند. DNA ویروس اپشتاین‌بار در بیشتر بدخیمی‌های سلول B به عنوان لنفوم بورکیت طبقه‌بندی می‌گردند و در سیستم عصبی مرکزی (اما در بیشتر موارد لنفوم سیستمیک دیده نمی‌شود) مشاهده می‌شوند. در بیماران ایدزی نسبت به جمعیت‌های طبیعی لنفوم بورکیت هزار برابر بیشتر اتفاق می‌افتد.

تصور می‌شود سارکوم کاپوسی که یک تومور عروقی است منشأ آندوتلیال داردو در پوست، غشاهای مخاطی، غدد لنفاوی و احشاء دیده می‌شود. قبل از اینکه در مبتلایان به ایدز این نوع بدخیمی مشاهده شود به عنوان سرطانی بسیار نادر بوده است. در حال حاضر سارکوم کاپوسی در مبتلایان به ایدز نسبت به جمعیت عمومی ۲۰ هزار برابر شایع‌تر است. به نظر می‌رسد هرپس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوسی یا HHV8 با سرطان مرتبط باشد (به فصل ۳۳ مراجعه شود). سرطان گردن رحم توسط پاپیلوما ویروس‌های با خطر بالا ایجاد می‌گردد و در اثر عفونت همزمان با پاپیلوما ویروس‌های انسانی ممکن است سرطان‌های تناسلی مقعدی نیز ایجاد شود (به فصل ۴۳ مراجعه شود).

درمان‌های مؤثر ضد ویروسی موجب کاهش وقوع سارکوم کاپوسی شده است، اما در مبتلایان به HIV بر میزان بروز لنفوم‌های غیرهوچکینی اثر کمتری داشته است.

در صورتی که بیماران آلوده با HIV به دلیل درمان ضد رتروویروسی به حیات خود ادامه دهند، آنها مستور طیف بزرگی از سرطان‌ها نسبت به افراد آلوده نشده هستند. بدخیمی‌های در ارتباط با HIV شامل سرطان‌های سر و گردن، ریه، لنفوم هوچکین، سرطان کبد، ملانومای سرطان دهان است. به نظر نمی‌رسد این ویروس منجر به افزایش خطر مبتلا شدن به سرطان پروستات، کولون و پستان باشد.

ایمنی

اشخاص آلوده به HIV، به محض عفونت پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال علیه آنتی‌ژن‌های ویروس HIV ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها نسبت به تعدادی از آنتی‌ژن‌های ویروسی مدت کوتاهی پس از بروز عفونت ایجاد می‌شوند (جدول ۳-۴۴).

اکثر افراد آلوده، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه گلیکوپروتئین پوشش HIV می‌سازند. با وجود این، سطح فعالیت خنثی‌کنندگی پایین است و برخی از آنتی‌بادی‌های ضد پوشش خنثی‌کننده نیستند. تصور بر این است که گلیکوزیلاسیون زیاد ممکن است اتصال آنتی‌بادی خنثی‌کننده به پروتئین پوشش را مهار کند. گلیکوپروتئین پوشش تنوع توالی زیادی دارد. این تنوع طبیعی ممکن است سبب تکامل جمعیت‌های ویروس مقاوم شده‌و از شناسایی توسط آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده موجودفرار نماید.

در شرایط آزمایشگاهی می‌توان از طریق مهار عفونت HIV رده‌های سلولی لنفوسیتی حساس آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را اندازه‌گیری نمود. عفونت ویروسی با روش‌های زیر اندازه‌گیری می‌شود: ۱) تست ترانس‌کریپتاز معکوس که فعالیت آنزیمی ذرات HIV رها شده را اندازه‌گیری می‌کند. ۲) تست ایمونوفلورسانس غیرمستقیم که درصد سلول‌های آلوده را اندازه‌گیری می‌کند و ۳) RT-PCR یا تست‌های تکثیر DNA زنجیره شاخه‌دار (bDNA) که اسیدهای نوکلئیک HIV را اندازه‌گیری می‌کند.

علیه پروتئین‌های HIV پاسخ‌های سلولی نیز ایجاد می‌شود. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) فرآورده‌های ژنی env، pol، gag و nef را شناسایی می‌کنند. این فعالیت مجدد از طریق لنفوسیت‌های CD3-CD8 محدود به MHC صورت می‌گیرد. فعالیت مجدد اختصاصی env تقریباً در تمامی افراد آلوده دیده می‌شود و با پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد. فعالیت NK را نیز علیه gp120 ویروس HIV-1 شناسایی کرده‌اند.

اهمیت پاسخ‌های میزبانی در ایجاد حفاظت علیه عفونت HIV یا پیشرفت بیماری مشخص نشده است. مشکل موجود در مورد تهیه واکسن ایدز آن است که ارتباطات ایمنی محافظتی نظیر اهمیت نسبی پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال شناخته نشده است.

جدول ۳-۴۴. فرآورده ژنی مهم HIV که در تشخیص عفونت مهم هستند.

فرآورده ژنی [1]	ویژگی
gp160 [2]	پیش‌ساز گلیکوپروتئین‌های پوشش
gp120 [2]	گلیکوپروتئین پوشش خارجی ویریون، SU [3]
p66	ترانس‌کریپتاز معکوس و RNaseH از فرآوردهٔ ژن پلی‌مراز
p55	پیش‌ساز پروتئین‌های بخش‌مرکزی، پلی‌پروتئین از ژن gag
p51	ترانس‌کریپتاز معکوس، RT
gp41 [2]	گلیکوپروتئین پوشش ترانس‌ممبرن، TM
p32	اینتگراز، IN
p24 [2]	پروتئین بخش مرکزی نوکلئوکپسید، CA
p17	پروتئین بخش مرکزی ماتریکس ویریون، MA

1. شماره‌ها، نشان‌دهندهٔ وزن مولکولی تقریبی پروتئین برحسب کیلو دالتون
2. آنتی‌بادی‌ها نسبت به این پروتئین‌های ویروسی شایع‌ترین آنتی‌بادی‌هایی هستند که شناسایی می‌گردند.
3. علامت اختصاری دو حرفی برای پروتئین ویروسی.

تشخیص آزمایشگاهی

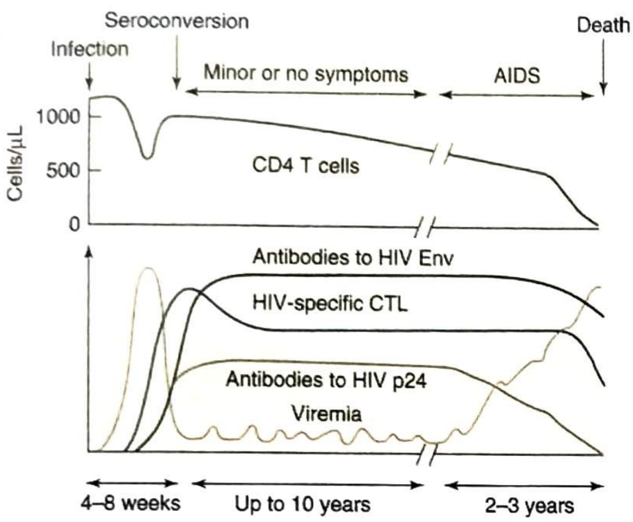
با روش‌های زیر می‌توان عفونت HIV را شناسایی نمود: ۱) جداسازی ویروس ۲) تعیین سرولوژی آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی و ۳) اندازه‌گیری اسید نوکلئیک یا آنتی‌ژن‌های ویروسی.

الف) جداسازی ویروس

ویروس HIV را در لنفوسیت‌های موجود در خون محیطی (و گاهی نمونه‌هایی از مکان‌های دیگر) می‌توان کشت داد. بسته به مرحله بیماری تعداد سلول‌های آلوده متفاوت می‌باشد (شکل ۴-۴۴). تیترهای بالاتر ویروس در پلاسما و در سلول‌های خون محیطی بیماران مبتلا به ایدز در مقایسه با اشخاص بدون علامت دیده می‌شود. ویرمی پلاسمایی به نظر می‌رسد ارتباط بهتری با مرحله بالینی عفونت HIV نسبت به حضور آنتی‌بادی‌ها داشته باشد (شکل ۶-۴۴). کشت همزمان نمونه مورد آزمایش با سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی آلوده نشده که با میتوژن تحریک شده‌اند، حساس‌ترین روش جداسازی ویروس می‌باشد.

ایزوله‌های اولیه HIV در مقایسه با سویه‌های آداپته آزمایشگاهی بسیار آهسته‌تر رشد می‌کنند. رشد ویروسی از طریق مایعات سوپرنتانت کشت بعد از حدود ۱۴-۷ روز از نظر فعالیت ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس یا آنتی‌ژن‌های اختصاصی ویروس (P24) شناسایی می‌گردد.

در اکثر افرادی که آنتی‌بادی علیه HIV-1 دارند می‌توان ویروس را از سلول‌های خونی ایزوله کرد و کشت نمود. با وجود این، تکنیک‌های جداسازی ویروس زمان‌بر و دشوار بوده و به بررسی‌های تحقیقاتی محدود می‌گردد. تکنیک‌های تکثیر PCR عموماً برای شناسایی ویروس در نمونه‌های بالینی استفاده می‌شود.



شکل ۶-۴۴. الگوی پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر HIV، در ارتباط با سیر عفونت با HIV. (CTL و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک)

ب) سرولوژی

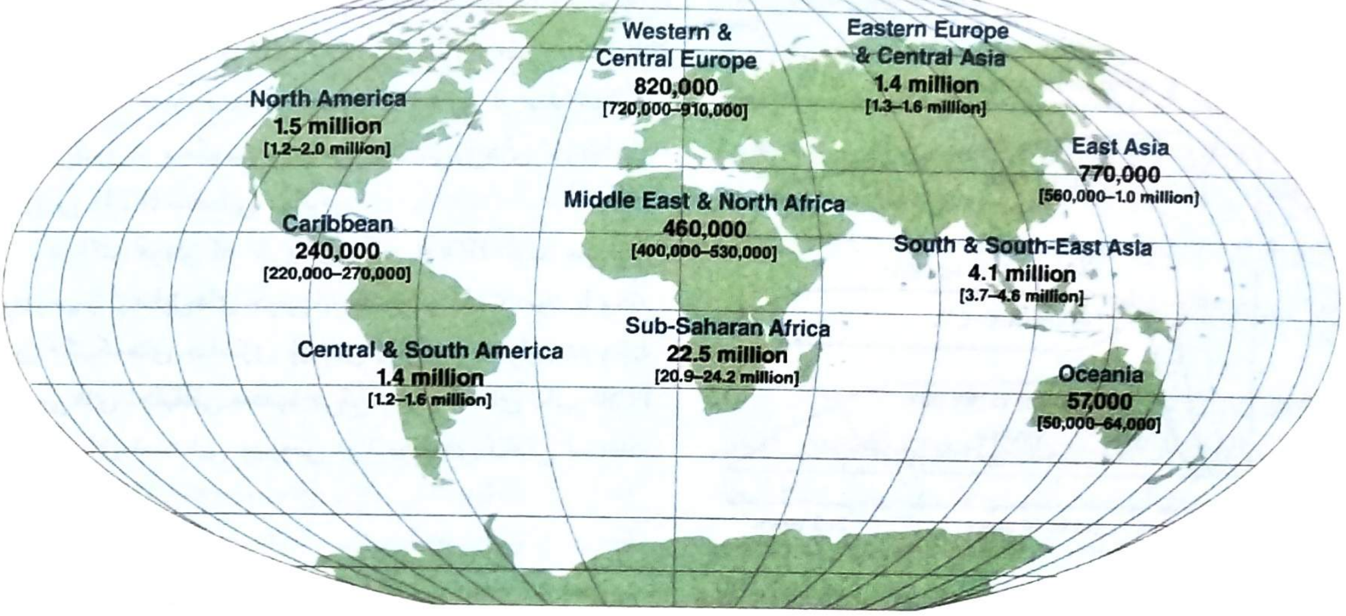
برای اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌ها از طریق EIA کیت‌های تست تجاری آزمایشگاهی در دسترس می‌باشند. چنانچه به طور مناسب انجام شود حساسیت و اختصاصیت آن بیش از ۹۸ درصد می‌باشد. هنگامی که تست‌های آنتی‌بادی براساس الایزا برای غربالگری جمعیت‌های با شیوع پایین عفونت‌های HIV (مانند دهندگان خون) استفاده می‌شود، باید از طریق تکرار آزمایش تست مثبت در نمونه سرمی تأیید گردد. پرکاربردترین تست تأییدی مورد استفاده روش وسترن بلات است که می‌تواند آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های HIV دارای وزن مولکولی خاص را شناسایی نماید. یک واکنش مثبت به صورت حضور دو باند از p۲۴، gp۴۱، و gp۱۲۰/۱۶۰ تعریف می‌گردد. در اوایل عفونت، ممکن است وسترن بلات بی‌نتیجه یا منفی باشد، و شناسایی HIV RNA روشی فرعی جهت تأیید تشخیص محسوب می‌گردد. عفونت با HIV-2 می‌تواند نتایج وسترن‌بلات بی‌نتیجه‌ای را برای HIV-1 حاصل نماید و نیازمند واکنش وسترن بلات جداگانه‌ای برای HIV-2 جهت تأیید است.

الگوی پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های اختصاصی ویروسی به مرور زمان با پیشرفت بیماری ایدز تغییر می‌کند. آنتی‌بادی‌ها علیه گلیکوپروتئین‌های پوششی (gp41، gp120، gp160) حفظ می‌شود، اما علیه پروتئین‌های gag (p17، p24 و p55) کاهش می‌یابد. با کاهش آنتی‌بادی علیه p24 ممکن است شروع علایم بالینی و نشانه‌های ایمونولوژیک دیگر پیشرفت کند (شکل ۶-۴۴).

در آزمایشگاه‌هایی که فاقد تجهیزات لازم برای آزمون الایزا می‌باشند و در شرایطی که نتایج آزمون باید با کمترین تأخیر فراهم شوند. تست‌های سریع و ساده برای شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HIV استفاده می‌شود. تست‌های ساده روی مایع خون یا دهان انجام می‌شوند و می‌توانند براساس اصولی مانند آگلوتیناسیون ذرات یا واکنش‌های ایمونوبلات عمل کنند. این تست‌ها، تست‌های سریعی هستند که می‌توانند آنتی‌بادی‌های HIV را در نمونه‌های خون کامل بدون نیاز به آماده‌سازی تشخیص دهد. این تست‌ها را می‌توان در خارج از آزمایشگاه نیز انجام داد. میانگین زمان لازم برای سروکونورسیون (تغییر الگوی سرولوژیک) عفونت HIVحدود ۴-۳ هفته است. اکثر بیماران آنتی‌بادی قابل‌تشخیصی ۱۲-۶ هفته بعد از عفونت را نشان می‌دهند، به هر حال تقریباً تمامی بیماران در طی ۶ ماه مثبت می‌شوند. عفونت HIVبدون وجود پاسخ آنتی‌بادی قابل توجه بعد از ۶ ماه‌نادر است.

ج) شناسایی اسید نوکلئیک یا آنتی‌ژن‌های ویروسی

تست‌های اسید نوکلئیک HIV (NAT) مانند RT-PCR، DNA PCR، و branched DNA (bDNA) عموماً برای شناسایی RNA ویروسی در نمونه‌های بالینی به کار می‌روند. تست RT-PCR به عنوان یک روش آنزیمی برای تکثیر RNA ویروس HIV استفاده می‌شود. تست bDNA، RNA ویروسی را از طریق مراحل متوالی هیبریداسیون اولیگونوکلئوتید تکثیر می‌کند. این تست‌های مولکولی بسیار حساس بوده و



شکل ۷-۴۴. تعداد بزرگسالان و کودکان آلوده به AIDS/HIV بر اساس قاره یا منطقه تا دسامبر سال ۲۰۰۹، ۳۳/۳ میلیون نفر برآورد شده است. تخمین می‌زنند که در سال ۲۰۰۹ حدود ۱/۸ میلیون نفر در سراسر جهان به خاطر ایدز جان سپرده‌اند.

اساسی برای تعیین سطح پلاسمایی ویروس می‌باشند. هتروژنیسیته توالی HIV ممکن است حساسیت این تست‌ها را برای شناسایی عفونت‌های HIV محدود کند. سطوح RNA ویروس HIV شاخص پیش‌گویی‌کننده مهمی از پیشرفت بیماری بوده و ابزار با ارزشی برای اطلاع از تأثیر درمان‌های ضد ویروسی می‌باشد. در مواردی که منابع موجود محدود است می‌توان از نمونه لکه خون خشک شده به جای نمونه‌های پلاسمایی برای کنترل وضعیت ویروس استفاده نمود.

در نوزادان تازه متولد شده از مادران آلوده تشخیص اولیه عفونت HIV را می‌توان با استفاده از تست‌های اثبات وجود RNA در پلاسما یا DNA PCR بر روی خون کامل جهت شناسایی DNA الحاق یافته به طور کروموزومی (پروویروس) انجام داد. به علت وجود آنتی‌بادی‌های مادری، تست‌های سرولوژی در مورد این نوزادان مفید نمی‌باشد.

بعد از عفونت می‌توان میزان پایین آنتی‌ژن P24 ویروس HIV-1 را به سرعت و با استفاده از آزمون الایزا در پلاسما شناسایی نمود. پس از تولید آنتی‌بادی این آنتی‌ژن قابل شناسایی نیست (زیرا پروتئین p24 در کمپلکس با آنتی‌بادی‌های p24 است) ولی در مراحل انتهایی بیماری ممکن است مجدداً ظاهر گردد که پیش‌آگهی ضعیف بیماری را نشان می‌دهد. آزمون‌های جدیدتر نسل پنجم، به طور همزمان آنتی‌بادی HIV-1، آنتی‌بادی HIV-2، و آنتی‌ژن p24 را تشخیص و تمایز می‌دهند. تشخیص آنتی‌ژن p24 در افراد منفی از نظر آنتی‌بادی HIV مهم است چرا که افراد در این مرحله بسیار ویرمیک هستند و می‌توانند ویروس را به راحتی منتقل نمایند. آزمون HIV NAT نیز دورهٔ عفونی بازهٔ پنجره را کاهش می‌دهد و معمولاً در بیمارانی که مظنون به ابتلا به عفونت حاد HIV هستند، کارکنان مراقبت بهداشتی در معرض قرار گرفته از طریق آسیب با نیدل سرنگ و دهندگان خون کاربرد دارد.

د) آزمون سنجش مقاومت HIV

ژنوتیپ‌بندی HIV مرسوم‌ترین روش جهت تعیین مقاومت ویروسی است. این امر با ترادف‌یابی بخش‌هایی از ژن‌های نسخه‌بردار معکوس و پروتئاز انجام می‌شود تا موتاسیون‌هایی که مقاومت به مهارکننده‌های فرآورده‌های این ژن‌ها را اعطاء می‌کنند شناسایی کرد. موتاسیون‌ها تغییراتی هستند که مقاومت‌هایی را به پیش می‌برند که به ویروس اجازه می‌دهند تا در حضور دارو رشد نماید، یا آنهایی که با شکست درمان بالینی توأم هستند. اطلاعات حفظ شده توسط انجمن بین‌المللی ایدز و دانشگاه استنفورد با موتاسیون‌های جدید ـ شناسایی شده در حال به روزشدن هستند. تولید یک رژیم درمانی بهینه پیچیده است، و محتاج داشتن اطلاعات از الگوهای مقاومت ویروس، فعالیت‌های دارویی، اثرات جانبی، و میانکنش‌ها بوده، و معمولاً نیازمند یک متخصص در حوزهٔ درمان HIV است.

آزمون‌هایی نیز وجود دارند تا مقاومت به مهارکننده‌های اینتگراز HIV و فیوژن ویروس را بسنجند. تروپیسم به کورسپتور (coreceptor tropism) یک آزمون فنوتیپی جهت تعیین آن است که آیا ویروس احتمالاً به داروهای آنتاگونیستی CCR5 جواب می‌دهد یا خیر.

آزمون‌های مقاومت فنوتیپی نیازمند رشد ویروس نوترکیب در حضور داروهای ضد ویروسی است. ژن‌های مرتبط (آنزیم نسخه‌بردار معکوس، پروتئاز، یا اینگراز) از ویروس فرد بیمار به درون یک سویهٔ آزمایشگاهی HIV کلون شده و غلظتی از دارو که تا حد ۵۰٪ مانع تکثیر ویروس می‌شود (IC_{50}) تعیین می‌گردد. نسبت IC_{50} ویروس بیمار به IC_{50} رفرانس مشخص کنندهٔ تعداد دفعات مقاومت به داروی تحت آزمایش است.

آزمون مقاومت HIV در زمان تشخیص اولیه و زمانی که شکست درمان یا کاهش مقدار ویروس در میزان کمتر از حد مطلوب وجود دارد، پیشنهاد می‌گردد. آزمون مقاومت بر مبنای ژنوتیپ روش استاندارد است، ولی آزمون فنوتیپی می‌تواند در بیماران دارای الگوهای موتاسیون پیچیدهٔ مقاومت، مفید باشد.

اپیدمیولوژی

الف) انتشار جهانی ایدز

بیماری ایدز ابتدا در سال ۱۹۸۱ در مردان هم‌جنس‌باز در ایالات متحده آمریکا شناسایی شد. ۲۰ سال بعد، ایدز در سراسر جهان به صورت اپیدمی درآمد که انتشار آن هنوز ادامه دارد. تخمین زده می‌شود که بیش از ۳۵ میلیون فرد در سرتاسر جهان در حال زندگی با HIV/AIDS هستند، بیشتر آنها توسط تماس جنسی با جنس مخالف آلوده شده‌اند (شکل ۷-۴۴). در سال ۲۰۰۹، تخمین زده شد که ۱/۸ میلیون فرد از ایدز مرده باشند و اینکه ۲/۶ میلیون عفونت جدید با HIV، شامل ۳۷۰,۰۰۰ کودک که بسیاری از آنها طی دوران نوزادی قبل از تولد آلوده شده بودند، رخ داده باشد. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که بیش از ۳۶ میلیون نفر در سراسر جهان از ایدز جان سپردند و بیش از ۱۶/۶ میلیون کودک یتیم شدند که ۱۴ میلیون مورد در صحرای آفریقا زندگی می‌کردند.

در مناطق جغرافیایی مختلف اپیدمی بیماری متفاوت است. براساس اطلاعات سال ۲۰۰۹، صحرای آفریقا، بیشترین موارد عفونت HIV را داشته است (شکل ۷-۴۴). در برخی از شهرهای آفریقا که شیوع عفونت بالاست، افراد به نسبت یک به ۳ با این ویروس آلوده می‌گردند. به نظر می‌رسد عفونت کمتر شده است اما هنوز عفونت بالاست. درمان ضدرتروویروسی در برخی از این کشورها شروع شده است. عفونت همچنین به سرعت در جنوب و جنوب شرق آسیا (به خصوص در هند، چین و روسیه) انتشار یافته است. به دلیل اینکه ایدز عمدتاً جوانان جامعه را مبتلا می‌سازد، اپیدمی ناشی از این بیماری اثرات مخربی بر ساختار اجتماعی و اقتصادی برخی کشورها خواهد داشت.

در سراسر جهان ویروس‌های گروه M مسئول مهم‌ترین عفونت‌های HIV-1 می‌باشند، اما توزیع زیرتیپ‌ها متفاوت است. زیرتیپ C در آفریقای جنوبی، زیرتیپ A در آفریقای غربی و زیرتیپ B در آمریکا، اروپا و استرالیا شایع‌ترند. HIV-2 عمدتاً محدود به آفریقای غربی می‌باشد.

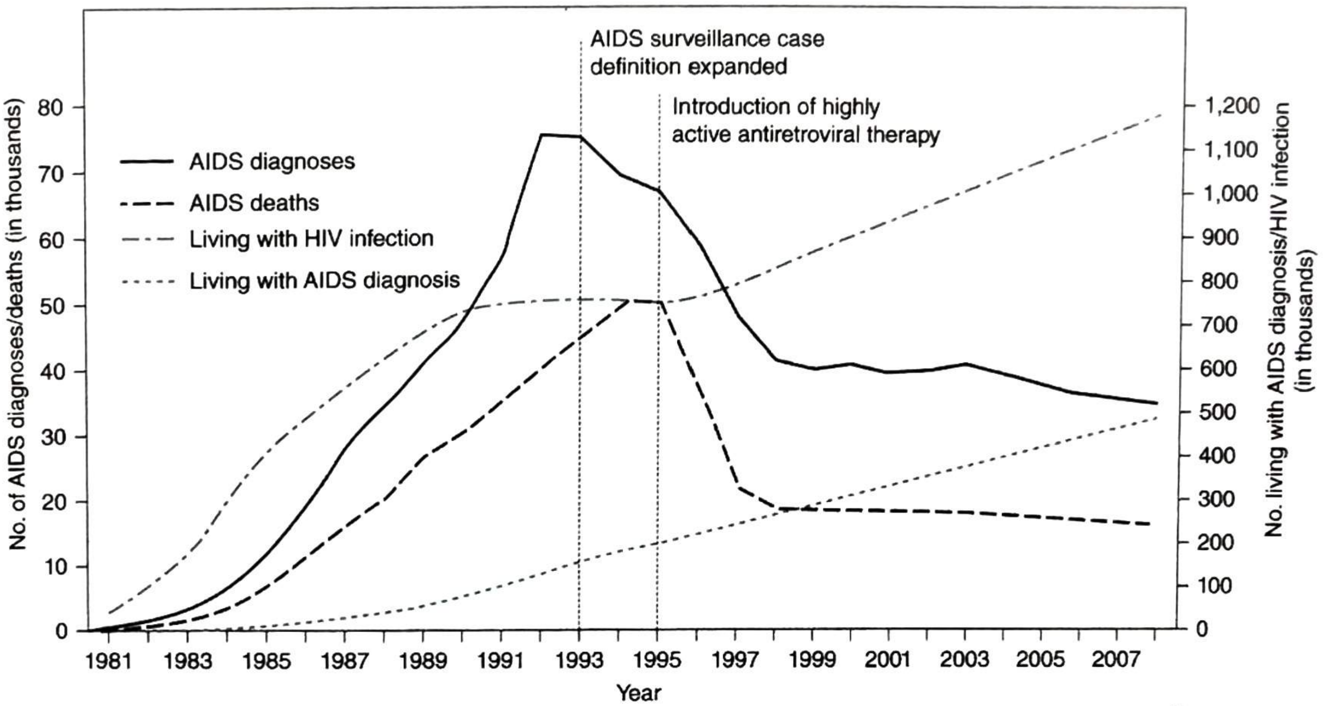
سازمان بهداشت جهانی تخمین می‌زند که سالانه ۹۰ درصد مورد جدید عفونت HIV در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود. در کشورهای در حال توسعه، ویروس ایدز عمدتاً از طریق تماس جنسی با جنس مخالف منتقل می‌شود و تعداد موارد بیماری در زنان و مردان برابر است.

تصور می‌شود که توزیع سریعی از HIV در بخش بعدی قرن بیستم در اثر مهاجرت گسترده روستائیان به شهرها، همچنین مسافرت‌های بین‌المللی افراد آلوده به عنوان توریست و یا سفرهای تجارتی می‌باشد.

ب) ایالت متحده آمریکا

در آمریکا از سال ۱۹۸۱ چهره اپیدمی بیماری ایدز تغییر یافته است. ابتدا بیشتر موارد در مردان هم‌جنس‌باز اتفاق افتاد. سپس در مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی بیماری مشاهده شد. تا سال ۲۰۰۵ این موارد، حدود $\frac{۲}{۳}$ موارد ایدز یا HIV رادربر می‌گیرد. انتقال از طریق برقراری تماس جنسی با جنس مخالف به میزان زیادی شایع شد و حدود $\frac{۱}{۴}$ موارد در زنان شناسایی گردید. در اکثر موارد ایدز کسب شده به صورت برقراری تماس جنسی با جنس مخالف، تماس جنسی با مصرف‌کنندگان داروی تزریقی یا شریک جنسی آلوده به HIV می‌باشد. علی‌رغم توصیه‌های مرکز کنترل بیماری‌ها در سال ۲۰۱۱ در مورد غربال افراد ۶۴-۱۳ ساله از نظر HIV، دیده شد که ۲۰ درصد از افراد مبتلا به HIV از بیماری بی‌خبر بودند.

تا اواخر سال ۲۰۰۷ تخمین می‌زنند که بیش از ۱/۵ میلیون مورد ایدز اتفاق افتاده است (که بیش از ۵۰۰ هزار مرگ را سبب شده است). بیش از یک میلیون نفر در ایالت متحده آمریکا به HIV آلوده هستند و تخمین می‌زنند که سالانه حدود ۵۰ هزار مورد جدید اتفاق می‌افتد. میزان مرگ برای اولین بار در سال



شکل ۸-۴۴. برآورد تعداد افراد زنده مبتلا به HIV یا ایدز و افرادی که بر اثر ابتلا به ایدز جان خود را از دست داده‌اند از سال ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۸ در ایالات متحده.

۱۹۹۶ کاهش یافته است که نشان‌دهنده درمان ترکیبی ضد ویروسی و پیشگیری از عفونت‌های فرصت‌طلب ثانویه می‌باشد (شکل ۸-۴۴).

موارد ایدز در کودکان به علت افزایش تعداد زنان آلوده رو به افزایش است. تخمین می‌زنند که در آمریکا ۱۶۵۰ نوزاد در سال ۱۹۹۱ ویروس را کسب نموده‌اند. تعداد عفونت‌های جدید به طور قابل توجهی به دلیل درمان نوزاد، قبل از تولد و در زمان زایمان در سال ۱۹۹۴ کاهش یافته است. در ایالت متحده، درمان‌های دارویی میزان انتقال را از ۳۰-۲۵ درصد در موارد بدون مداخلات پزشکی به میزان کمتر از ۲ درصد کاهش داده است. انتقال مداوم از مادر به نوزاد به خاطر عفونت HIV شناسایی نشده در مادر و نبود درمان پزشکی اتفاق می‌افتد.

موفقیت در کاهش HIV نوزادان پیش از تولد در ایالات متحده، تلاش‌هایی را به منظور کاهش این روش انتقال در سایر کشورها به راه انداخت. برنامه‌هایی همچون طرح فوریتی ریاست جمهوری جهت پاکسازی ایدز (PEPFAR)، دسترسی به دارو را بهبود بخشید و در چندین کشور انتقال مادر - نوزاد را کاهش داد، هر چند که چیزهای زیادی هنوز باقی مانده است تا انجام شود. در سال ۲۰۱۳، بیش از ۱۱ میلیون فرد در کشورهای دارای درآمد کم یا متوسط که مبتلا به HIV بودند به درمان ضد رتروویروسی دسترسی یافتند.

ج) مسیرهای انتقال

تیترهای بالای HIV در دو مایع بدن یعنی خون و منی مشاهده می‌گردد. HIV در طی تماس جنسی (از جمله راه دهانی - تناسلی)، از طریق در معرض قرارگیری با خون یا فرآورده‌های خونی آلوده از مادر به کودک در طی دوره قبل از تولد منتقل می‌شود. وجود بیماری‌های منتقله جنسی مانند سیفیلیس، سوزاک یا هرپس سیمپلکس تیپ ۲، خطر انتقال HIV جنسی را صد برابر افزایش می‌دهد، زیرا التهاب و زخم، انتقال HIV را از سدهای مخاطی تسهیل می‌کنند. افراد بدون علامتی که از نظر ویروس مثبت می‌باشند، می‌توانند ویروس را انتقال دهند. از زمان توصیف ایدز، هم‌جنس‌بازی به عنوان یک عامل خطر مهم برای اکتساب بیماری شناخته شده است. با افزایش تعداد شرکای جنسی، خطر انتقال بیماری افزایش می‌یابد.

یک مسیر مؤثر انتقال ویروس، تزریق خون یا فرآورده‌های خونی آلوده می‌باشد. به عنوان مثال در آمریکا بیش از ۹۰ درصد افراد مبتلا به هموفیلی که فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده (قبل از مشاهده HIV) را دریافت کرده بودند، آنتی‌بادی علیه HIV دارند. ابتلا به بیماری ایدز در مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی، اغلب از طریق استفاده از سر سوزن‌های آلوده صورت می‌گیرد. مصرف کنندگان داروهای تزریقی مواردی قابل توجه از بیماران ایدزی جدید را شامل می‌شوند.

به منظور اطمینان از سالم‌بودن خون تزریقی آزمایش دقیق ضروری است. علاوه بر این سازمان بهداشت جهانی گزارش کرد که اهداکنندگان خون داوطلب نسبت به افراد دهندهٔ دریافت کننده هزینه سالم‌تر هستند. استفاده از آزمون‌های سرولوژی و NAT جهت سنجش دهندگان خون، خطر انتقال HIV را از طریق انتقال خون به کمتر از ۱ مورد به ازای ۱ میلیون نفر کاهش داده است.

در زنان درمان نشده انتقال عفونت از مادر به نوزاد ۴۰-۱۳ درصد متفاوت است. نوزادان ممکن است در داخل رحم، در زمان تولد یا از طریق شیر مادر به عفونت HIV مبتلا گردند. در صورتی که شیردهی انجام نشود، حدود ۳۰ درصد عفونت در رحم و ۷۰ درصد طی زایمان رخ می‌دهد. اطلاعات نشان می‌دهد که در آفریقا حدود $\frac{۱}{۳}$ تا $\frac{۱}{۲}$ عفونت HIV بعد از تولد به علت شیردهی می‌باشد. انتقال از شیر پستان معمولاً در اوایل زندگی (تا ۶ ماهگی) رخ می‌دهد. میزان بالای ویروس در مادر فاکتور خطری برای انتقال می‌باشد.

کارمندان بهداشت و مراقبت، متعاقب خراش پوست با سر سوزن آغشته به خون آلوده، به عفونت HIV مبتلا می‌گردند. این راه ابتلا به عفونت در مقایسه با تعداد خراش‌های پوستی که با سر سوزن‌هایی که به خون آلوده آغشته شده‌اند، نسبتاً کم می‌باشد (خطر انتقال حدود ۰/۳ درصد می‌باشد). خطر انتقال حتی بعد از مواجهه غشاهای مخاطی با خون آلوده پایین (حد ۰/۰۹ درصد) است. این حالت در مقابل خطر عفونت هپاتیت C است که بعد از تماس با سوزن سرنگ حدود ۱/۸ درصد و برای عفونت با هپاتیت B حدود ۳۰-۶ درصد است.

مسیرهای انتقال (خون، جنسی و تولد) که در بالا توصیف شد، تقریباً تمامی موارد عفونت HIV را شامل می‌شوند. قابل ذکر است که در شرایط نادری، ویروس ممکن است از سایر راه‌ها به ویژه از طریق تماس با بزاق، تماس‌های تصادفی با افراد آلوده یا حشرات ناقل منتقل گردد، اما گزارشی مبنی بر انتقال ویروس در این شرایط وجود ندارد.

پیشگیری، درمان و کنترل

الف) داروهای ضد ویروسی

تعداد زیادی داروهای ضد ویروسی برای درمان عفونت‌های HIV تأیید شده‌اند (به جدول ۴-۴۴ و فصل ۳۰ مراجعه شود). این داروها شامل: مهارکننده‌های نوکلئوزیدی و غیرنوکلئوزیدی آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس و مهارکننده‌های آنزیم پروتئاز ویروسی می‌باشد. مهارکننده‌های پروتئاز، داروهای ضد ویروسی مناسبی هستند، زیرا فعالیت پروتئازی به طور کامل برای تولید ویروس عفونی ضروری است و آنزیم ویروسی از پروتئازهای سلول انسانی متمایز است. جدیدترین کلاس داروها شامل مهارکننده‌های فیوژن که ورود ویروس به سلول را مهار می‌کنند؛ همچنین داروهای دیگر که موجب مهار کورسپتور CCR5 شده؛ و مهارکننده‌های اینتگراز که موجب اختلال در آنزیم‌های ویروسی جهت تکثیر HIV می‌شوند، هستند.

جدول ۴-۴۴. درمان‌های HIV

دارو	مکانیسم اثر
مهارکنندگان نوکلئوزیدی/ نوکلئوتیدی آنزیم نسخه‌بردار معکوس	Abacavir
	Didanosine
	Emtricitabine
	Lamivudine
	Stavudine
	Tenofovir
	Zidovudine
مهارکنندگان غیرنوکلئوزیدی آنزیم نسخه‌بردار معکوس	Delavirdine
	Efavirenz
	Etravirine
	Nevirapine
	Rilpivirine
مهارکنندگان پروتئازها	Atazanavir
	Darunavir
	Fosamprenavir
	Indinavir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Saquinavir
	Tipranavir
مهارکنندگان فیوژن	Enfuvirtide
مهارکنندگان ورود	Maraviroc
مهارکنندگان اینتگراز	Dolutegravir
	Raltegravir

از سال ۱۹۹۶ درمان با ترکیبی از داروهای ضد رتروویروسی که به عنوان درمان ضد ویروسی بسیار مؤثر (HAART) شناخته می‌شود در دسترس می‌باشد. این روش درمانی اغلب تکثیر ویروس را به حد غیرقابل شناسایی در پلاسما کاهش می‌دهد،

میزان ویروس را در بافت‌های لنفاوی کاهش می‌دهد، پاسخ ایمنی علیه عفونت‌های فرصت‌طلب را میسر می‌سازد و طول عمر بیماران را افزایش می‌دهد. با وجود این، درمان HAART قادر به درمان عفونت HIV-1 نمی‌باشد. ویروس در سلول‌هایی که دچار عفونت مخفی شده‌اند و به مدت طولانی حامل ویروس می‌باشند (مانند سلول‌های T CD4 و احتمالاً ماکروفاژها و سلول‌های مایع منی) پایدار می‌ماند. هنگامی که درمان HAART متوقف گردد یا نقص درمانی ایجاد شود، تولید ویروس ادامه می‌یابد.

در حالی که درمان تک‌دارویی معمولاً باعث ظهور سریع موتانت‌های مقاوم به دارو می‌گردد، درمان ترکیبی که چند مرحله از تکثیر ویروس را متأثر می‌سازد، معمولاً ظهور ویروس‌های موتانت را به تأخیر می‌اندازد. با وجود این، ویروس‌های موتانتی که نسبت به یک مهارکنندهٔ پروتئاز مقاوم هستند، اغلب به سایر داروهای مهارکنندهٔ پروتئاز نیز مقاومند.

انتقال سویه‌های مقاوم به دارو، ممکن است اعمال آیندهٔ درمانی را تحت تأثیر قرار دهد. در سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ مشاهده شد که بیمارانی که جدیداً دچار عفونت‌ها HIV شده بودند، حامل ویروس‌هایی بودند که میزان مقاومت این ویروس‌ها در ایالت متحده و اروپا به ترتیب ۸ درصد و ۱۰ درصد می‌باشد. در میان کودکانی که در سال ۲۰۰۲ در ایالت متحده بعد از تولد آلوده شدند حدود ۱۹ درصد موارد موتاسیون‌های مقاوم به دارو داشتند.

نتایج درمان ترکیبی موفقیت‌آمیز بوده و عفونت HIV به بیماری مزمن و قابل تهدید تغییر می‌کند. مهار طولانی تکثیر ویروس می‌تواند در طول بازگشت عملکرد ایمنی ایجاد شود. اما درمان باید به طور طولانی ادامه یابد البته ممکن است مقاومت نیز ایجاد شود. رژیم‌های درمانی رایج اغلب پیچیده و گران هستند و توسط بیماران تحمل نمی‌شوند و اثرات جانبی (از جمله لیپوستروفی) دارند. البته اکثر بیماران مبتلا دسترسی کاملی به این داروها ندارند.

گزارشات سال ۲۰۱۰ و ۲۰۱۱ نشان داد که داروهای ضد رتروویروسی مثل تنوفوویر (tenofovir) می‌تواند در پیشگیری از انتقال HIV و عفونت‌های جدید بسیار مؤثر باشد. بنابراین پیشگیری به کمک داروها قبل از قرارگیری در معرض ویروس استراتژی جدیدی برای پیشگیری از ابتلا به HIV است.

زیدوودین (آزیدوتیمیدین، AZT) می‌تواند به طور مشخصی انتقال HIV از مادر به جنین را کاهش دهد. رژیم درمانی AZT خطر انتقال از مادر طی بارداری و زایمان و برای نوزادان خطر انتقال بعد از تولد را ۷۵–۶۵ درصد (از حدود ۲۵ درصد تا کمتر از ۲ درصد) کاهش داد. این درمان انتقال عمودی را در مادر کاهش می‌دهد. دورهٔ کوتاه‌تر AZT که به مادران آلوده داده شدند یا رژیم نوی‌راپین نشان داده که تا حدود ۵۰ درصد انتقال را کاهش می‌دهد و برای استفاده در کشورهای در حال توسعه بی‌خطر است. با وجود این، میزان بالای انتقال HIV از طریق شیر پستان می‌تواند مزایای درمان دارویی بعد از تولد را متأثر سازد.

ب) واکسن‌های ضد HIV

تولید یک واکسن بی‌خطر و مؤثر برای کنترل اپیدمی ایدز در سراسر جهان امیدبخش می‌باشد. معمولاً واکسن‌های ویروسی مهاری هستند، یعنی به افراد آلوده نشده داده می‌شوند تا هم مانع از عفونت و هم مانع از بیماری شوند. با این وجود تمامی کاندیداهای واکسن HIV در مهار عفونت کارآمد نبودند یا کارآمدی پایینی داشتند.

تولید واکسن مشکل است، زیرا ویروس HIV سریعاً جهش می‌یابد، در تمامی سلول‌هایی که آلوده شده‌اند بیان نمی‌گردد و بعد از عفونت اولیه کاملاً توسط پاسخ ایمنی پاکسازی نمی‌گردد. ایزوله‌های HIV، تنوع قابل توجهی نشان می‌دهند به خصوص در آنتی‌ژن‌های پوششی که این تنوع احتمالاً ظهور موتانت‌های مقاوم به خنثی سازی را افزایش می‌دهد. ارتباطات ایمنی حفاظتی مشخص نشده است و هنوز روشن نشده است که واکسن چه پاسخ‌های ایمنی را باید تحریک کند.

به دلیل عدم اطمینان از سالم‌بودن واکسن، واکسن‌های تخفیف حدت یافته یا واکسن‌های HIV غیرفعال شده یا (انواع) حاوی ایزوله‌های ویروس میمون (Simian) با دلهره بررسی می‌شوند. پروتئین‌های نوترکیب ویروسی به خصوص آنهایی که حاوی گلیکوپروتئین‌های پوششی هستند و یا اینکه با ادجوانت یا وکتورهای ویروسی هترولوگ همراه هستند کاندید بهتری می‌باشند. برخی از روش‌های واکسیناسیون جدید نیز تحت بررسی هستند. روش‌های ژن‌درمانی جهت توسعه ایمنی سلولی طراحی شده است، به عنوان مثال سلول‌های هدف را به طور ژنتیکی تغییر می‌دهند تا آنها را نسبت به HIV مقاوم سازند.

یک مانع بزرگ که در امر تهیه واکسن وجود دارد، نبود مدل حیوانی حساس به HIV است. تنها حیوانات حساس به HIV شمپانزه‌ها می‌باشند. نه تنها تهیه و نگهداری این حیوانات مشکل است بلکه شمپانزه‌ها فقط تولید ویرمی و آنتی‌بادی‌ها را تحریک می‌کنند و در این حیوانات نقایص ایمنی مانند عفونت‌های انسانی بروز نمی‌کند. مدل میمون ماکاک ویروس SIV که به ایدز میمون

Simian مبتلا می‌گردند بیماری را ایجاد می‌کنند و برای مطالعه واکسن مفید می‌باشند.

ج) میکروب‌کش‌های موضعی

در بسیاری از کشورهای جهان حداقل ۵۰ درصد زنان با HIV/AIDS آلوده می‌شوند که در اکثر موارد این عفونت از طریق تماس جنسی بوده است. امروزه تلاش‌های زیادی در جهت توسعه میکروب‌کش‌های موضعی مؤثر جهت ممانعت از انتقال HIV شده است. در سال ۲۰۱۰ نتایج امیدبخشی گزارش شد و طی آن مشخص شد که ژل واژینال حاوی تنوفوویر (tenofovir) که داروی ضد میکروبی است اکتساب HIV را تا ۳۹ درصد کاهش می‌دهد.

د) تدابیر کنترلی

با توجه به فقدان دارو یا واکسن علیه این ویروس، تنها راه پیشگیری از انتشار اپیدمی برقراری سبک زندگی به صورتی است که عوامل خطرساز را به حداقل رسانده یا حذف نماید. بر اثر عطسه، سرفه، هم غذاشدن یا سایر تماس‌های عادی دیگر هیچ موردی از بیماری گزارش نشده است.

تمامی خون‌های اهدا شده باید از نظر حضور HIV بررسی گردند، زیرا امکان انتقال HIV از طریق خون وجود دارد. تقریباً تمام حاملین HIV-1 و HIV-2 توسط تست‌های تشخیص آنتی‌بادی و NAT، قابل شناسایی هستند. از زمانی که اهداکنندگان خون برای تشخیص آلودگی با ویروس غربالگری می‌شوند و خون‌های آلوده مصرف نمی‌شوند، انتقال این ویروس از طریق خون تقریباً از بین رفته است.

توصیه‌های بهداشت عمومی برای افراد مبتلا به ایدز شامل موارد زیر می‌باشد:

۱. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که تقریباً تمامی افراد در تمام طول عمر آلوده باقی مانده و در صورت عدم درمان بیماری را بروز خواهند داد.

۲. افراد بدون علامت و مبتلا به ایدز ممکن است HIV را به دیگران منتقل کنند. ارزیابی مرتب پزشکی و بررسی و مراقبت دائمی توصیه می‌گردد.

۳. اشخاص آلوده باید از اهدای خون، پلاسما، اعضای بدن و بافت‌های دیگر یا اسپرم خودداری نمایند.

۴. بر اثر مقاربت جنسی (واژن یا مقعد)، تماس دهانی - تناسلی یا استفاده از سرنگ مشترک در هنگام مصرف داروهای داخل عروقی خطر آلودگی به دیگران وجود دارد. اما کاربرد دائمی کاندوم ممکن است انتقال ویروس را کاهش دهد.

۵. مسواک و تیغ ریش‌تراشی یا وسایل دیگری که احتمال آلودگی با خون وجود دارد نباید به طور مشترک استفاده گردند.

۶. زنانی که با آزمون‌های سرولوژی آلوده شناسایی می‌شوند، در خطر ابتلا به ایدز بوده و چنانچه باردار شوند و مورد درمان قرار نگیرند نوزادان آنها با خطر ابتلا به بیماری ایدز مواجه می‌باشند.

۷. پس از بروز حوادثی که به خونریزی منجر می‌گردد، سطوح آلوده به خون را باید با مواد ضد عفونی کننده نظیر ماده شیمیایی سفیدکننده خانگی که با رقت تازه $\frac{۱}{۱۰}$ می‌باشند کاملاً تمیز نمود.

۸. وسایل مورد استفاده برای سوراخ‌کردن پوست مانند سوزن‌های رگ‌گیری و هیپودرمیک پس از مصرف باید به وسیله اتوکلاو یا بخار استریل گردند و یا بدون استفاده مجدد در جای مطمئن دور ریخته شوند. وسایل دندان‌پزشکی باید در فواصل بین بیماران با حرارت استریل شوند. در صورت امکان، ادوات و نیدل‌های یک بار مصرف باید استفاده گردد.

۹. افراد آلوده به HIV که تحت درمان پزشکی یا دندانپزشکی هستند باید پزشکان و دندانپزشکان را در مورد بیماری خود مطلع سازند تا با رعایت اصول ایمنی، از انتقال بیماری به دیگران جلوگیری شود.

۱۰. در افرادی که ممکن است به علت تماس آلوده شوند انجام تست برای نشان‌دادن حضور آنتی‌بادی HIV توصیه شده است (مانند شرکای جنسی، افرادی که از سر سوزن‌های مشترک استفاده می‌نمایند، نوزادان متولد شده از مادرانی که از نظر سرولوژی مثبت می‌باشند).

۱۱. اکثر افرادی که حاوی آنتی‌بادی ضد HIV می‌باشند ضرورتی ندارد که شغل خود را تغییر دهند. مگر اینکه شغل‌آنها طوری باشد که دیگران با خون یا ترشحات بدن آنها آلوده شوند. شواهدی مبنی بر انتقال ویروس از طریق‌تماس با خون یا مایعات بدن یا تهیه غذا توسط افراد آلوده وجود ندارد.

۱۲. پرسنل پزشکی که حاوی آنتی‌بادی علیه HIV هستند و روش‌های تهاجمی انجام می‌دهند برای حفاظت بیماران در برابر انتقال ویروس باید نکاتی که در مورد ناقلین هپاتیت B توصیه شده است را رعایت نمایند.

۱۳. به کودکان با تیترهای سرمی مثبت اجازه داده می‌شود که به مدرسه بروند، زیرا تماس شخص به شخص کودکان مدرسه‌ای هیچ خطری ندارد.

هـ) آموزش بهداشت

با توجه به اینکه برای این بیماری واکسن یا درمانی وجود ندارد، پیشگیری از بیماری ایدز تنها به موفقیت در آموزش‌هایی بستگی دارد که خواستار تغییرات رفتاری می‌باشند. پیام‌های آموزش بهداشت برای حفظ سلامتی عمومی به صورت زیر خلاصه شده است: (۱) هرگونه تماس جنسی (خارج از رابطه با همسری که از نظر آنتی‌بادی علیه HIV منفی می‌باشند) باید از طریق کاندوم انجام شوند. (۲) از سرنگ‌ها یا سر سوزن‌های غیراستریل به صورت مشترک استفاده نگردد. (۳) تمامی زنانی که در معرض قرار می‌گیرند، باید قبل از بارداری از نظر تست آنتی‌بادی HIV بررسی گردند و اگر تست مثبت گزارش گردید باید از حاملگی اجتناب نمایند. (۴) مادران آلوده به ایدز به منظور کاهش انتقال ویروس به کودکان اگر روش‌های تغذیه جایگزین بی‌خطری در دسترس می‌باشد باید از تغذیه شیر پستان به کودکان اجتناب نمایند.

خلاصه فصل

- ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) عامل بیماری ایدز است. این بیماری برای اولین‌بار در سال ۱۹۸۱ توصیف شد.
- امروزه HIV یا ایدز به صورت اپیدمی جهانی درآمده است. بیش از ۳۵ میلیون نفر در حال زندگی با HIV/AIDS هستند.
- اکثر عفونت‌های HIV در کشورهای درحال توسعه ایجاد می‌شود. بیشتر عفونت‌های حاصل تشخیص داده نمی‌شوند و درمان نمی‌شوند. بیشترین تعداد عفونت‌های HIV در صحرای آفریقا وجود داشت و سپس در جنوب و جنوب شرقی آسیا هم ایجاد شد.
- HIV یک لنتی‌ویروس و نوعی رتروویروس محسوب می‌شود.
- HIV-1 و HIV-2 از لنتی‌ویروس‌های پریمات‌ها که در آفریقا شیوع دارند مشتق شده است.
- HIV از طریق تماس جنسی، تزریق خون یا فراورده‌های خونی آلوده و از طریق مادر به کودک طی دوران قبل از تولد انتقال می‌یابد.
- اشخاص پس از آلودگی، تا آخر عمر آلوده باقی می‌مانند.
- رسپتور HIV، CD4 است و بر روی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T قرار دارد. کورسپتورها، رسپتورهای کموکاین بوده و شامل CCR5 (برای سویه‌های HIV-1 متمایل به ماکروفاژ) و CXCR4 (برای سویه‌های HIV متمایل به لنفوسیت) می‌باشند.
- در افراد مبتلا به HIV که درمان نشده‌اند، دورهٔ عفونت حدوداً ۱۰ سال است. ۲ سال پس از ظهور علائم بالینی مرگ رخ می‌دهد (مثل عفونت‌های فرصت‌طلب و نئوپلاسم‌ها).
- ایدز در صورتی که درمان نشود در کودکان به سرعت پیشروی می‌نماید.
- طی دورهٔ عفونت مخفی بیماری، HIV به میزان زیادی تکثیر یافته و تعداد لنفوسیت‌های TCD4 کاهش می‌یابد.
- در افراد مبتلا به HIV که در دورهٔ مخفی بیماری قرار دارند، تعداد کمی از سلول‌های خاطرهٔ T که در حال استراحت طولانی‌مدت به سر می‌برند بیان ژن ویروسی وجود نداشته و یا کم است. در صورت فعال شدن سلول‌های خاطرهٔ T، تکثیر ویروس آغاز می‌گردد.
- در اشخاص آلوده به HIV، پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال علیه آنتی‌ژن‌های ویروس HIV ایجاد می‌شود. اما پاسخ‌های ایجاد شده قادر به پاکسازی عفونت از بدن نیستند.
- بیشترین عوامل ایجاد مرگ و میر در میان افراد مبتلا به HIV، عفونت‌های فرصت‌طلب (عفونت‌هایی که بندرت در افراد دارای سیستم ایمنی سالم دیده می‌شود) و علائم عصبی می‌باشند و معمولاً زمانی ایجاد می‌شوند که تعداد سلول‌های TCD4 به کمتر از ۲۰۰ سلول در هر میکرولیتر برسد.
- درمان ترکیبی با داروهای ضد ویروسی می‌تواند عفونت HIV را به یک بیماری مزمن تبدیل کند. درمان باید در طول زندگی فرد ادامه یابد و گران است. همچنین ممکن است اثرات جانبی داشته باشد و توسط همهٔ بیماران تحمل نمی‌شود. ممکن است ویروس‌های مقاوم به دارو نیز ایجاد شود.
- میزان HIV در خون (میزان ویروس) ارزش تشخیصی داشته و برای کنترل تأثیر درمان دارویی ضروری است.
- سرطان‌های مرتبط با ایدز در افرادی که درمان نشده‌اند عبارتند از: سارکوم کاپوسی، سرطان گردن رحم و لنفوم غیر

هوچکین، در صورتی که بیماران آلوده با HIV به دلیل درمان با داروهای مؤثر به حیات خود ادامه دهند در معرض خطر ابتلا به سرطان‌های غیر مرتبط با ایدز مثل سرطان‌های سر و گردن، سرطان کبد و ملانومای سرطان دهان قرار دارند.

- برای پیشگیری از ابتلا به HIV می‌توان از داروهای HIV استفاده نمود.
- در حال حاضر واکسنی برای HIV موجود نیست.

سؤالات مروری

۱ - HIV-1 عضوی از جنس لنتی‌ویروس و در خانواده رتروویریده طبقه‌بندی می‌شود. لنتی‌ویروس‌ها دارای کدام ویژگی ذیل می‌باشند؟

(A) حاوی ژنوم DNA می‌باشند.

(B) باعث تومور در موش می‌گردند.

(C) موجب آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی می‌گردند.

(D) توالی‌های آندوژن مشابهی در سلول‌های طبیعی دارند.

(E) باعث بیماری عصبی پیشرونده‌ای می‌گردند.

۲ - گلیکوپروتئین پوششی gp120 توسط ویروس HIV-1 کد می‌شود ویژگی این پروتئین کدام است؟

(A) باعث ادغام غشایی می‌گردد.

(B) به رسپتورهای کمکی ویروس روی سطح سلول متصل می‌گردد.

(C) به میزان زیادی بین ایزوله‌های مختلف، حفاظت شده است.

(D) قادر به ایجاد آنتی‌بادی خنثی‌کننده نمی‌باشد.

(E) تولید کموکاین را تحریک می‌کند.

۳ - HIV/AIDS به یک اپیدمی جهانی در حال گسترش تبدیل شده است. در سال ۲۰۰۹، نواحی جغرافیایی که بیشترین تعداد افراد آلوده به HIV را بعد از مناطق زیر صحرای آفریقا داشتند کدامند؟

(A) آمریکای مرکزی و جنوبی و جزایر کارائیب

(B) آسیای شرقی از جمله چین

(C) آمریکای شمالی

(D) آسیای جنوبی یا آسیای جنوب شرقی

(E) اروپای شرقی و آسیای مرکزی

۴ - دوره مشخص بیماری ناشی از عفونت HIV درمان نشده معمولاً ۱۰ سال بعد بروز می‌کند. معمولاً یک دورهٔ طولانی (کمون بالینی) بین عفونت اولیه HIV و پیشرفت بیماری ایدز وجود دارد این دوره کمون بالینی دارای کدام خصوصیت زیر می‌باشد؟

(A) HIV در پلاسما قابل شناسایی نیست.

(B) میزان سلول CD4 تغییری نمی‌کند.

(C) ویروس نمی‌تواند انتقال یابد.

(D) ویروس در اعضای لنفاوی وجود دارد.

(E) آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تحریک نمی‌شوند.

۵ - در اشخاص آلوده به HIV-1 عفونت همزمان ویروسی رخ می‌دهد و ممکن است نقش موثری در مرگ و میر و بیماریزایی داشته باشد. در ایالت متحده شایع‌ترین عفونت همزمان در اشخاص سرم مثبت از نظر HIV-1 کدام است؟

(A) ویروس هپاتیت C

(B) ویروس هپاتیت D

(C) ویروس نقص ایمنی انسان تیپ ۲

(D) ویروس لنفوتروپیک T انسان

(E) هرپس ویروس سارکوم کاپوسی

۶ - کدام یک از موارد ذیل از سمپتوم‌های بسیار معمول عفونت حاد HIV هستند؟

(A) راش و گلودرد (B) تب و بی‌قراری

(C) اسهال (D) یرقان و هپاتیت

(E) تغییرات خلقی و عصبی- روانی

۷ - پرستار ۳۶ ساله‌ای، سر سوزن آلوده به خون بیمار HIV مثبت در دست او فرو می‌رود. ۶ ماه بعد سرم بیمار با تست الایزا مثبت گزارش می‌شود. تکرار تست EIA نتایج مشابهی می‌دهد و با وسترن بلات منفی گزارش می‌گردد این پرستار:

(A) احتمالاً با HIV آلوده می‌باشد.

(B) در دوره پنجره بین عفونت حاد با HIV و تغییرات سرمی می‌باشد.

(C) احتمالاً با HIV آلوده نمی‌باشند.

(D) ممکن است با سویه‌های مقاوم به دارو آلوده گردند.

(E) ممکن است با گذشت زمان بیماری او پیشرفت نماید.

۸ - مرد ۴۱ ساله‌ای که به ویروس HIV آلوده می‌باشد از درمان ضدویروسی امتناع کرده است و به عفونت پنوموسیستیس جیرووسی (کارینی) مبتلا شده است این بیمار:

(A) احتمالاً تعداد سلول T CD4 او کمتر از ۲۰۰cell/μl می‌باشد.

(B) با خطر سرطان ریه مواجه می‌باشد.

(C) دیگر کاندید HAART (درمان ضد رتروویروسی کارآمد) نیست.

(D) احتمالاً سطح ویرمی پلاسمایی او کاهش می‌یابد.

(E) در این مرحله ایجاد زوال عقل بعید است.

۹ - مرد ۴۸ ساله‌ای که از نظر HIV مثبت می‌باشد و تعداد سلول‌های T CD4 او معادل ۴۰ می‌باشد، از اختلال حافظه نزد پزشک شکایت می‌کند. ۴ ماه بعد به فلجی مبتلا شده و می‌میرد. در اتوپسی، دمیلینه‌شدن برخی نورون‌ها در مغز و در میکروسکوپ الکترونی دسته‌هایی از ذرات ویروسی فاقد پوشش در نورون‌ها دیده می‌شود. محتمل‌ترین عامل بیماری کدام است؟

(A) آدنوویروس تیپ ۱۲

(B) کوکساکی ویروس تیپ B2

(C) پاروویروس B19

(D) اپشتاین بار ویروس

(E) ویروس JC

۱۰ - ترکیب درمانی ضد ویروسی بسیار موثر برای عفونت HIV معمولاً شامل مهارکننده پروتئاز مانند ساکوایناویر می‌باشد. این داروی مهارکنندهٔ پروتئاز:

(A) علیه HIV-1 مؤثر بوده اما علیه HIV-2 تأثیری ندارد.

(B) به ندرت افزایش موتانت‌های مقاوم به HIV دیده می‌شود.

(C) مرحله آخر در تکثیر ویروس را مهار می‌کند.

(D) رسپتور CD4 روی سلول‌ها را تجزیه می‌کند.

(E) در واکنش ویروس با رسپتور کمکی تداخل ایجاد می‌کند.

۱۱ - در شخصی که مبتلا به عفونت HIV است، به طور بالقوه مایعات عفونی شامل تمام موارد زیر می‌باشند بجز؟

(A) خون

(B) بزاق آلوده به خون (قابل مشاهده)

(C) ادرار آلوده به خون (غیرقابل مشاهده)

(D) ترشحات تناسلی

(E) مایع آمنیوتیک

۱۲ - تا سال ۲۰۱۱ تخمین زده شده که بیش از یک میلیون فرد مبتلا به HIV در ایالات متحده زندگی می‌کنند. چه تعداد از این عفونت شناخته نشده است؟

(A) حدود ۵ درصد (B) حدود ۱۰ درصد

(C) حدود ۲۰ درصد (D) حدود ۲۵ درصد

(E) حدود ۳۰ درصد (F) حدود ۵۰ درصد

۱۳ - تمام جملات زیر در مورد HIV صحیح است بجز:

(A) تست‌هایی که به منظور بررسی آنتی‌بادی‌های خون به کار می‌روند در پیشگیری از انتقال HIV از طریق انتقال خون مفید می‌باشند.

(B) عفونت‌های فرصت‌طلبی که در افراد مبتلا به ایدز دیده می‌شود اساساً در نتیجهٔ فقدان ایمنی سلولی در آنها ایجاد می‌گردد.

(C) زیدوویدین (آزیدوتیمیدین)، DNA پلیمراز وابسته به RNA را مهار می‌کند.

(D) وجود آنتی‌بادی‌هایی که HIV را خنثی می‌کنند بیانگر این است که فرد در برابر بیماری ایجاد شده بر اثر HIV حفاظت شده است.

۱۴ - HAART کاملاً ایده‌آل نیست چون ....

(A) عفونت‌های مخفی HIV را از بین نمی‌برد.

(B) هزینهٔ آن برای ۹۰ درصد افراد مبتلا به ایدز بسیار بالاست.

(C) اغلب اثرات جانبی ایجاد می‌کند.

(D) برخی سویه‌های HIV به آن مقاومند.

(E) تمام موارد فوق

۱۵ - تمام جملات زیر در مورد HIV صحیح است بجز:

(A) یکی از رسپتورهای ویروس، پروتئین CD4 موجود بر روی سطح سلول‌های T می‌باشد.

(B) تنوع آنتی‌ژن قابل توجهی در گلیکوپروتئین پوشش ویروس وجود دارد.

(C) یکی از ژن‌های ویروسی، پروتئینی را کد می‌کند که رونویسی از پروموتر ویروسی را افزایش می‌دهد.

(D) یکی از مشکلات مهم در تست آنتی‌بادی ویروسی، واکنش متقاطع آن با ویروس لنفوتروپیک T تیپ ۱ انسان است.

پاسخ‌ها

۱ - C	۲ - B	۳ - D	۴ - D	۵ - A
۶ - B	۷ - C	۸ - A	۹ - E	۱۰- C
۱۱- C	۱۲- C	۱۳- D	۱۴- E	۱۵- D